

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 10 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 микрограма дарбепоетин алфа (darberpoetin alfa) в 0,4 ml (25 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.



С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

## Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (25 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/001 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/002 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/033 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/074 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/075 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 15 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 15 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,375 ml (40 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,42 mg натрий в 0,375 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена



над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,375 ml инжекционен разтвор (40 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/003 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/004 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/034 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/076 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/077 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 20 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 микрограма дарбепоетин алфа (darbepoetin alfa) в 0,5 ml (40 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези



случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (40 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/005 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/006 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/035 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/078 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/079 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 30 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,3 ml (100 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.



Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на



честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/007 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/008 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/036 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/080 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/081 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,4 ml (100 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.



Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.



## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/009 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/010 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/037 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/082 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/083 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 50 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,5 ml (100 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът



започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.



### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/011 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/012 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/038 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/084 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/085 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 60 микрограма дарбепоетин алфа (darbeпоetin alfa) в 0,3 ml (200 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).



Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).



Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/013 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/014 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/039 1 спринцовка в без блистер  
EU/1/01/185/086 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/087 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 80 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 80 микрограма дарбепоетин алфа (darbepoetin alfa) в 0,4 ml (200 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

## Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/015 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/016 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/040 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/088 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/089 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.



## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 100 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,5 ml (200 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.



С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/017 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/018 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/041 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/090 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/091 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 130 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 130 микрограма дарбепоетин алфа (darbepoetin alfa) в 0,65 ml (200 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 2,46 mg натрий в 0,65 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена



над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,65 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/069 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/070 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/071 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/092 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/093 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aranesp 150 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма дарбепоетин алфа (darbepoetin alfa) в 0,3 ml (500 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aranesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aranesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля

12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е 0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта,

пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.



Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолита, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Аганесп трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Аганесп.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Аганесп. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Аганесп, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Аганесп до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Аганесп и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).

- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/019 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/020 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/042 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/094 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/095 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 300 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 300 микрограма дарбепоетин алфа (darbeoetin alfa) в 0,6 ml (500 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 2,27 mg натрий в 0,6 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.



Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на



честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,6 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/021 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/022 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/043 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/096 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/097 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 500 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 500 микрограма дарбепоетин алфа (darbepoetin alfa) в 1 ml (500 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 3,79 mg натрий в 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.



Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена спринцовка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези

случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.



## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17)), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мултициклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като спринцовката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип 1 с игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки.

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) със или без автоматичен предпазител на иглата или без блистерна опаковка (само като 1 спринцовка).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерил продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/031 1 спринцовка в блистер  
EU/1/01/185/032 4 спринцовки в блистер  
EU/1/01/185/044 1 спринцовка без блистер  
EU/1/01/185/098 1 спринцовка с предпазител на иглата в блистер  
EU/1/01/185/099 4 спринцовки с предпазител на иглата в блистер

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 10 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 10 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,4 ml (25 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът



започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.



### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (25 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/045 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/057 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 15 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 15 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,375 ml (40 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,42 mg натрий в 0,375 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).



Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).



Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоедин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоедин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоедин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоедин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редуция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоедин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,375 ml инжекционен разтвор (40 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/046 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/058 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 20 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 20 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,5 ml (40 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редуция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (40 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/047 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/059 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.



## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аганесп 30 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 30 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,3 ml (100 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аганесп трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Аганесп се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.



С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/048 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/060 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 40 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,4 ml (100 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена



над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализиранияте данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/049 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/061 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 50 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,5 ml (100 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата



Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/050 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/062 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 60 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,3 ml (200 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.



Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на



честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/051 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/063 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aranesp 80 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,4 ml (200 µg/ml).  
(*darbepoetin alfa*) в 1 ml (500 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,52 mg натрий в 0,4 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aranesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aranesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при

отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

#### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

#### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.



Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоетин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.



## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/052 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/064 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аганесп 100 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,5 ml (200 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,90 mg натрий в 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аганесп трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Аганесп се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът



започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСРА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.



### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/053 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/065 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 130 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 130 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,65 ml (200 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2,46 mg натрий в 0,65 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).



Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).



Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,65 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/072 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/073 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 150 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,3 ml (500 µg/ml).

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1,14 mg натрий в 0,3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РССА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена

над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/054 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/066 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.



## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аганесп 300 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 0,6 ml (500 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2,27 mg натрий в 0,6 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аганесп трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Аганесп се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-НuEPo веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминават на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-НuEPo (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-НuEPo получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-НuEPo с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолита, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антители.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антители, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антители показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антители към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антители. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Аганесп трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Аганесп.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Аганесп. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Аганесп, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Аганесп до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Аганесп и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).



- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aganesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aganesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aganesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aganesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aganesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aganesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетиннови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редуция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,6 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоетин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/055 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/067 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aganesp 500 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 500 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (500 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 3,79 mg натрий в 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aganesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aganesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът

започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи r-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на r-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмица}$ ) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}/\text{всяка втора седмица}$ ) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp в предварително напълнена писалка е само за подкожно приложение. Редувайте местата на инжектиране, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране.

Aranesp се доставя готов за употреба в предварително напълнена писалка. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата

Аганесп (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Аганесп, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.

За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Аганесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Аганесп. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Аганесп (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Аганесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Аганесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Аганесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аганесп от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

Капачката на иглата от предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена



над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Aranesp се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Aranesp при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Aranesp, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Aranesp се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Aranesp, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aranesp не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Aranesp са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават r-HuEPO. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетингов опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aganesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aganesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойносляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като писалката е била извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C), тя трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml инжекционен разтвор (500 µg/ml дарбепоедин алфа) в предварително напълнена писалка със спринцовка от стъкло тип 1 и игла от неръждаема стомана размер 27. Опаковка от 1 или 4 предварително напълнени писалки.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Опаковката съдържа листовка с пълни указания за приложение.

Предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) освобождава пълна доза от всяка една опаковка.

Aranesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с една и съща писалка. Всяка писалка може да се ползва еднократно. Останалият лекарствен продукт в предварително напълнената писалка трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение, разтворът на Aranesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри или слабо опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/056 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/068 – 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аганесп 25 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (25 µg/ml).

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аганесп трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Аганесп се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-НuEPo веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-НuEPo (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-НuEPo получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-НuEPo с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CSE), търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферринова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

### Онкологични пациенти

#### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачането на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки френди ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетинов протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (25 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип 1 с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/100 1 опаковка  
EU/1/01/185/101 4 опаковки

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Агапеср 40 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 40 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (40 µg/ml)

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Агапеср трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Агапеср се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), търговското име на прилаганото ССЕ трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферринова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

### Онкологични пациенти

#### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки фредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (40 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип 1 с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/102 1 опаковка  
EU/1/01/185/103 4 опаковки

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Агапеср 60 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 60 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (60 µg/ml)

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Агапеср трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Агапеср се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

#### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

#### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-НuЕРО веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминават на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-НuЕРО ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-НuЕРО получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-НuЕРО с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), търговското име на прилаганото ССЕ трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с PRCA, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

### Онкологични пациенти

#### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачането на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки фредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетинов протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоедин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоедин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)) Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопротеративни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (60 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип 1 с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/104 1 опаковка  
EU/1/01/185/105 4 опаковки

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aranesp 100 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 микрограма дарбепоетин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (100 µg/ml)

Дарбепоетин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aranesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aranesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-HuEPO веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминат на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-HuEPO (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-HuEPO получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-HuEPO с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организъмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферринова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

### Онкологични пациенти

#### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачането на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки фредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетинов протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aganesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (100 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип I с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/106 1 опаковка  
EU/1/01/185/107 4 опаковки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аганесп 200 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (200 µg/ml)

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аганесп трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Аганесп се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-НuЕРО веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминават на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-НuЕРО ( $\text{IU}/\text{седмично}$ ) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-НuЕРО получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-НuЕРО с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), търговското име на прилаганото ССЕ трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

### Онкологични пациенти

#### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване не получаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки фредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетинов протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболеваемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редукция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (200 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип I с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/108 1 опаковка  
EU/1/01/185/109 4 опаковки

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aranesp 300 микрограма инжекционен разтвор във флакон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 300 микрограма дарбепоедин алфа (*darbepoetin alfa*) в 1 ml (300 µg/ml)

Дарбепоедин алфа се произвежда по генна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО-К1).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 3,79 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) във флакон

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които са подложени на химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Aranesp трябва да бъде започнато от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

#### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента. Aranesp се прилага или подкожно или интравенозно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожният начин на приложение се препоръчва при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пунктиране на периферните кръвоносни съдове.

Вследствие на вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Прямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната граница на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва, указания за

подходящо коригиране на дозата при случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу. Покачване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) в рамките на четири седмици трябва да се избягва. Ако това стане, трябва да бъде направено подходящо коригиране на дозата, както е предвидено.

Терапията с Aranesp се разделя на две фази, коригираща и поддържаща фаза. Отделно е дадено упътване за възрастни и за педиатрични пациенти.

#### *Възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност*

##### Коригираща фаза:

Началната доза при подкожно или интравенозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, следните начални дози могат да се прилагат подкожно като еднократна инжекция: 0,75 µg/kg веднъж на всеки две седмици или 1,5 µg/kg веднъж месечно. В случай на недостатъчно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0,6 mmol/l) за четири седмици), дозата да се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

##### Поддържаща фаза:

При пациенти на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Пациентите на диализа, преминаващи от прилагане на Aranesp веднъж седмично към прилагане веднъж на две седмици, трябва първоначално да получат доза, еквивалентна на двойната предходна доза, прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици или веднъж месечно. При пациенти, лекувани с Aranesp веднъж на всеки две седмици, след постигане на таргетната концентрация на хемоглобина, Aranesp може след това да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на двойната предходна доза, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Дозата трябва да се титрира, колкото е необходимо, за поддържане на желаната концентрация на хемоглобина.

В случай, че се налага регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е с около 25%.

Ако повишението на хемоглобина е над 2 g/dl (1,25 mmol) в рамките на 4 седмици, намалете дозата с около 25%, в зависимост от скоростта на нарастване. Ако хемоглобинът надхвърля 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да бъде изследван веднъж на една или две седмици. Промени в дозата по време на поддържащата фаза от терапията не трябва да се правят по-често от веднъж на две седмици.

При промяна на начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобинът да се измерва на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

Клиничните проучвания демонстрират, че възрастни пациенти, получаващи г-НuЕРО веднъж, два или три пъти седмично, могат да преминават на доза веднъж седмично или веднъж на две седмици Aranesp. Началната ежеседмична доза Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{седмично}$ ) може да се определи, като се раздели общата седмична доза г-НuЕРО (IU/седмично) на 200. Началната доза веднъж на две седмици ( $\mu\text{g}/\text{през седмица}$ ) може да се определи като се раздели общата кумулативна доза на г-НuЕРО получена за двуседмичен период на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с г-НuЕРО с Aranesp, хемоглобинът трябва да се измерва на всяка една-две седмици, без да се променя начина на приложение.

#### *Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност*

Лечението на педиатрични пациенти на възраст под 1 година не е проучено.

Коригираща фаза:

При пациенти  $\geq 11$  годишна възраст, началната доза, приложена подкожно или интравенозно е  $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$  телесно тегло, като еднократна инжекция веднъж седмично. Алтернативно, при пациенти които не са на диализа, началната доза от  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  може да бъде приложена подкожно като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. Ако повишението на хемоглобина е недостатъчно (по-малко от  $1 \text{ g}/\text{dl}$  ( $0,6 \text{ mmol}/\text{l}$ )) за период от четири седмици) повишете дозата с приблизително 25%. Повишаване на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на всеки четири седмици.

Ако за четири седмици повишаването на хемоглобина е повече от  $2 \text{ g}/\text{dl}$  ( $1,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ), намалете дозата с приблизително 25%, в зависимост от степента на повишаване. Ако хемоглобинът надвишава  $12 \text{ g}/\text{dl}$  ( $7,5 \text{ mmol}/\text{l}$ ), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Хемоглобинът трябва да се измерва всяка седмица или всяка втора седмица, докато се стабилизира. След това хемоглобинът може да се измерва през по-дълги интервали.

Коригирането на анемията при педиатрични пациенти с приложение на Aranesp веднъж месечно не е проучено.

Не съществува ръководство по отношение корекцията на хемоглобина при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 10 години.

Поддържаща фаза:

При педиатрични пациенти  $\geq 11$  годишна възраст в поддържащата фаза, Aranesp може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две

седмици. Пациенти на диализа, преминаващи от веднъж седмично на прилагане на Aranesp всяка втора седмица, първоначално трябва да получат доза, равна на удвоената предходна доза прилагана веднъж седмично.

При пациенти, които не са на диализа, щом е постигнато желаното ниво на хемоглобин с еднократно приложение всяка втора седмица, Aranesp може да се прилага подкожно веднъж месечно, като се използва начална доза, равна на удвоената предходна доза, прилагана всяка втора седмица.

Клиничните данни при педиатрични пациенти са показали, че пациенти получаващи r-HuEPO два или три пъти седмично могат да преминат на Aranesp веднъж седмично, а онези получаващи r-HuEPO веднъж седмично могат да преминат на Aranesp веднъж на две седмици. Началната педиатрична седмична доза на Aranesp ( $\mu\text{g}$ /седмица) може да бъде определена като се раздели общата седмична доза r-HuEPO (IU/седмично) на 240. Началната доза на Aranesp за всеки две седмици ( $\mu\text{g}$ /всяка втора седмица) може да бъде определена, като се раздели общата кумулативна доза r-HuEPO, приложена през двуседмичния период, на 240. Поради индивидуалните различия се очаква титриране до оптимална терапевтична доза за всеки пациент. Когато r-HuEPO се замества с Aranesp, хемоглобинът трябва да се мониторира всяка седмица или всяка втора седмица и трябва да се използва същия начин на приложение.

Дозата трябва да се титрира толкова, колкото е необходимо, за да се поддържат желаните нива на хемоглобина.

Ако се налага корекция на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, се препоръчва дозата да се коригира с приблизително 25%.

Ако повишаването на хемоглобина е повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за четири седмици, намалете дозата с приблизително 25% в зависимост от степента на нарастване. Ако хемоглобинът надвишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако хемоглобинът продължи да се покачва, дозата се намалява с приблизително 25%. Ако след намаляване на дозата, хемоглобинът продължава да се покачва, дозата временно се спира, докато хемоглобинът започне да спада, в този момент лечението се започва отново с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната.

Пациентите трябва да се следят внимателно, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза Aranesp за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

След всяка корекция на дозата или схемата на лечение, хемоглобинът трябва да се проследява всяка седмица или веднъж на две седмици. Промени в дозата през поддържащата фаза на лечение не трябва да бъдат предприемани по-често от веднъж на две седмици.

Когато се променя начина на приложение, трябва да се използва същата доза и нивата на хемоглобина трябва да се проследяват на всяка една или две седмици, така че да могат да се правят подходящи корекции на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина.

#### Лечение на симптоматична анемия, предизвикана от химиотерапия при онкологични пациенти

При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l), Aranesp трябва да се прилага подкожно за повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Симптомите на анемията и усложненията може да се различават в зависимост от възрастта, пола и общата тежест на заболяването, необходима е преценка на лекаря на индивидуалното клинично развитие и състояние на пациента.

Поради вариабилност между пациентите може да се наблюдават случайни индивидуални за отделен пациент стойности на хемоглобина над и под желаните нива. Спрямо вариабилността на хемоглобина трябва да се подходи чрез контролиране на дозата при отчитане на таргетната

област на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Продължително ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l) трябва да се избягва; указания за подходящо коригиране на дозата за случаите, когато се наблюдават стойности на хемоглобина, надвишаващи 12 g/dl (7,5 mmol/l), са описани по-долу.

Препоръчителната начална доза е 500 µg (6,75 µg/kg), давана веднъж на всеки три седмици или като еднократна седмична доза от 2,25 µg/kg телесно тегло. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Терапията с Aranesp трябва да се прекрати приблизително четири седмици след прекратяването на химиотерапията.

След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да е сигурно, че е използвана най-ниската одобрена доза на Aranesp, за да поддържа хемоглобина на ниво, което контролира симптомите на анемията. Трябва да бъде обмислено подходящо титриране на дозата между 500 µg, 300 µg и 150 µg.

Пациентите трябва да се следят внимателно, дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50%, ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивата на хемоглобина надвишат 13 g/dl (8,1 mmol/l), лечението с Aranesp трябва временно да се прекрати. Лечението се възобновява с доза, приблизително 25% по-ниска от предходната, след като нивата на хемоглобина паднат до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-малко.

Ако покачането на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

#### Начин на приложение

Aranesp се прилага подкожно или интравенозно както е описано в дозировката. Редувайте местата на инжектиране и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете дискомфорт на мястото на инжектиране

Aranesp се доставя готов за употреба във флакон. Указанията за приложение, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Недобре контролирана хипертония.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи положения

За да се подобри възможността за проследяване на средствата, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), търговското име на прилаганото ССЕ трябва да бъде ясно записано (или посочено) в документацията на пациента.

Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Aranesp. В случай, че кръвното налягане трудно се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобинът може да се намали чрез намаляване или спиране на дозата Aranesp (вж. точка 4.2). При пациенти с ХБН, лекувани с Aranesp, са наблюдавани случаи на тежка хипертония, включително хипертонична криза, хипертензивна енцефалопатия и гърчове.



За да се гарантира ефективната еритропоеза, концентрацията на желязо трябва да се измери, както преди, така и по време на терапията и е възможно да се наложи съпътстващо лечение с желязо.

В случай, че организмът не реагира на лечението с Aranesp, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък също могат да възпрепятстват действието на еритропоетина. Броя на ретикулоцитите се приема като част от оценката. Ако обичайните причини за липса на ефект са изключени и пациентът има ретикулоцитопения, трябва да се предвиди биопсия на костния мозък. Ако находката от костния мозък е съвместима с РРСА, трябва да се направи изследване за анти-еритропоетинови антитела.

Установени са случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки в следствие на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързани със ССЕ, включително и с Aranesp. Това е съобщавано предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетинови протеини и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с Aranesp (вж. точка 4.8).

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, придружавана от нисък брой ретикулоцити, трябва да стане причина за прекратяване на лечението с епоетин и провеждане на изследване за анти-еритропоетинови антитела. Такива случаи са съобщавани при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно са употребявани епоетини. Приложението на епоетини не е прието при анемия, придружена от хепатит С.

Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии при всички проучвания на Aranesp, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като се счита, че черният дроб е основният път за елиминиране на дарбепоетин алфа и г-НуЕРО от организма, Aranesp трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно заболяване.

Aranesp трябва да се прилага внимателно също и при пациенти със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Aranesp от здрави хора може да доведе до кризисно увеличение на клетъчния обем. Възможно е това да доведе до застрашаващи живота усложнения от страна на сърдечно-съдовата система.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Aranesp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия. Съобщени са конвулсии при пациенти, получаващи Aranesp.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови инциденти, включително инсулт, и тромбоза на съдовия достъп, когато ССЕ са приемани с цел достигане на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични изпитвания не са показали значими предимства, които могат да се отдадат на приложението на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивото, необходимо за контрол на симптомите на анемия и за избягване на кръвопреливане.

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l, или при онези, чиято трансферринова сатурация е под 20%.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Aranesp. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Aranesp, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай, че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Aranesp до нормализиране на нивото.

#### Онкологични пациенти

##### Ефект върху туморния растеж

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Както всички растежни фактори, така и епоетините може да стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани изпитвания, епоетините не са показали подобряване на общата преживяемост или намаляване на риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана със злокачествен тумор.

При контролирани клинични изпитвания, употребата на Aranesp и други ССЕ показва:

- скъсяване на времето до прогресия на тумора при пациенти с напреднал злокачествен тумор на главата и шията, получаващи радиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l), ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.
- намалена обща преживяемост и увеличена смъртност, отдадена на прогресия на заболяването на 4 месеца при пациенти с метастатичен тумор на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобин от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване неполучаващи нито химиотерапия, нито радиотерапия. ССЕ не са показани за приложение при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при някои клинични обстоятелства кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение за контролиране на анемията при пациенти с онкологични заболявания. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да бъде базирано на оценка на съотношението полза/риск с участието на отделния пациент, като трябва

да се вземе под внимание конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий, степента на анемия, очакваната преживяемост, условията, при които пациентът се лекува и предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопрлиферативни образувания, ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в точка 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват редовно.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните резултати, получени до този момент, не показват взаимодействия на дарбепоедин алфа с други вещества. Въпреки това не се изключват взаимодействия с вещества с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като циклоспорин, такролимус. В случай, че Аганесп се приема едновременно с някое от тези лечения, следва да се прави редовно изследване на нивата на тези вещества в кръвта и дозировката да се съобрази с покачването на хемоглобина.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания с Аганесп при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки фредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Не е наблюдавана промяна на фертилитета.

На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Жените, които забременеят по време на лечение с Аганесп, трябва да бъдат насочени да се включат в Програмата на Amgen за проследяване на бременността. Данните за контакт са посочени в точка 6 на Листовката за пациента.

##### Кърмене

Не е известно дали Аганесп се екскретира в кърмата. Не може да се изключи евентуален риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Аганесп, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Аганесп не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Установените нежелани реакции, свързани с Аганесп са хипертония, инсулт, тромбоемболични събития, гърчове, алергични реакции, обрив/еритем и чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК); вижте точка 4.4.

Съобщава се болка на мястото на инжектиране, като свързана с лечението, при проучвания, при които Aranesp е прилаган чрез подкожна инжекция. Дискомфортът на мястото на инжектиране обикновено е с лек и преходен характер и възниква главно след първата инжекция.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Категориите на честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Данните са представени отделно за пациенти с ХБН и онкологични пациенти, като е отразен различния профил на нежелани реакции при тези популации.

#### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1 357 пациенти, 766 от които приемат Aranesp и 591 пациенти, които получават г-НuEPo. В групата на Aranesp 83% са били на диализа и 17% не са били на диализа. Инсулт е установен като нежелана реакция при допълнително клинично проучване (TREAT, вж. точка 5.1).

Честотата на нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота*	Чиста аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Инсулт
	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Много чести	Хипертония
Съдови нарушения	Нечести	Тромбоемболични събития
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Онкологични пациенти

Нежеланите реакции са определени въз основа на сборни данни от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани изпитвания с Aranesp с общ брой пациенти 2 112 (1 200 на Aranesp, 912 на плацебо). При клиничните изпитвания са били включени пациенти със солидни тумори (напр. на белия дроб, на гърдата, на дебелото черво, на яйчниците) и злокачествени лимфоидни заболявания (напр. лимфом, мултиплен миелом).

Честотата на нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит е следната:

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Много чести*	Свръхчувствителност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести*	Гърчове
Сърдечни нарушения	Чести*	Хипертония
Съдови нарушения	Чести	Тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив/еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Болка на мястото на инжектиране

\*вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При проучването TREAT инсулт е съобщен като честа нежелана реакция при пациенти с ХБН (вж. точка 5.1).

В изолирани случаи, предимно при пациенти с ХБН, лекувани чрез подкожно приложение, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела, свързана с лечението с Aranesp. В случай на диагностициране на ЧАЧКК, лечението с Aranesp трябва да се прекрати и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетинов протеин (вж. точка 4.4).

При пациенти с ХБН, честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена от данните от клинични изпитвания като много честа. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

Има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При пациенти с ХБН честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания.

##### Онкологични пациенти

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хипертония при онкологични пациенти (вж. точка 4.4). Честотата е оценена като честа от данните от клинични изпитвания при онкологични пациенти и също като честа при групите с плацебо.

При постмаркетинговия опит са наблюдавани реакции на свръхчувствителност при онкологични пациенти. При пациенти с онкологични заболявания честотата на всички реакции на свръхчувствителност е оценена като много честа от данните от клинични изпитвания. Реакциите на свръхчувствителност са били много чести и при групите с плацебо. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, ангиоедем, алергичен бронхоспазъм, кожен обрив и уртикария, свързани с дарбепоетин алфа.

При постмаркетинговия опит има съобщения за гърчове при пациенти, получаващи дарбепоетин алфа (вж. точка 4.4). При онкологични пациенти честотата е оценена като нечеста от данните от клинични изпитвания. Гърчовете са чести и при групите с плацебо.

### Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност

Има ограничени данни относно безопасността на Aranesp при педиатричната популация.

Безопасността на Aranesp е оценена в клинично проучване при педиатрични пациенти с ХБН (на възраст 1 до 18 години), които са или не са на диализа, стабилизирани са на епоетин алфа и след това са преминали на лечение с Aranesp за поддържане на хемоглобиновите нива. Не са установени допълнителни нежелани реакции при педиатрични пациенти в сравнение с тези, съобщени преди това за възрастни пациенти.

#### **4.9 Предозиране**

Максималното количество Aranesp, което може да бъде приложено безопасно в еднократна или многократна дози, не е определено. Лечението с Aranesp може да доведе до полицитемия, ако хемоглобинът не се проследява внимателно и дозата не бъде съответно коригирана. Наблюдавани са случаи на тежка хипертония след предозиране с Aranesp (вж. точка 4.4).

В случай на полицитемия, лечението с Aranesp следва да бъде временно преустановено (вж. точка 4.2). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, други антианемични препарати, АТС код: B03XA02.

#### Механизъм на действие

Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно в и се регулира от бъбреците в отговор на промени в тъканната оксигенация. Производството на ендегенен еритропоетин при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност е нарушено и основната причина за анемията при тях е еритропоетинов дефицит. При пациенти с ракови заболявания, подложени на химиотерапия, съществува многофакторна етиология на анемията. При тези болни и еритропоетиновия дефицит и намаленият отговор на прекурсорите на еритроцитите към ендегенния еритропоетин значително допринасят за тяхната анемия.

#### Фармакодинамични ефекти

Дарбепоедин алфа стимулира еритропоезата по същия механизъм като ендегенния хормон. Дарбепоедин алфа има пет N-свързани въглехидратни вериги, докато ендегенният хормон и рекомбинантният човешки еритропоетин (r-HuEPO) имат три. Допълнителните въглехидратни вериги са молекулярно неотличими от ендегенния хормон. В резултат на повишеното си въглехидратно съдържание, дарбепоедин алфа има по-дълго крайно време на полуживот в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки тези молекулярни различия дарбепоедин алфа запазва много тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В две клинични проучвания пациентите с ХБН са изложени на по-висок риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови инциденти, когато ССЕ се прилагат с цел постигане на по-високи хемоглобинови нива спрямо по-ниски такива (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) спрямо 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) спрямо 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване за корекция (n = 358), сравняващо схемите на прилагане веднъж на всеки две седмици и веднъж месечно при пациенти с ХБН, които не са на диализа, прилагането на дарбепоетин алфа за коригиране на анемията веднъж месечно е с не по-малка ефикасност от прилагането веднъж на всеки две седмици. Медианата (квартил 1, квартал 3) на времето за постигане на корекция на хемоглобина ( $\geq 10,0$  g/dl и  $\geq 1,0$  g/dl повишаване от изходното ниво) е 5 седмици, както за прилагането веднъж на всеки две седмици (3,7 седмици), така и за прилагането веднъж месечно (3,9 седмици). През периода на оценяване (29-33-та седмица), средната (95% CI) седмична еквивалентна доза е 0,20 (0,17, 0,24)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж на всеки две седмици и 0,27 (0,23, 0,32)  $\mu\text{g/kg}$  в рамото с прилагане веднъж месечно.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (TREAT) при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и със стойности на хемоглобина  $\leq 11$  g/dl, пациентите са получавали лечение с дарбепоетин алфа за достигане на стойности на хемоглобина от 13 g/dl, или плацебо (с дарбепоетин алфа при хемоглобин под 9 g/dl). Проучването не е отговорило на основната цел за демонстриране на намаляване на риска от смъртност по всякаква причина или сърдечно-съдова заболяемост (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,05, 95% CI (0,94, 1,17), или смъртност по всякаква причина или терминален стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (дарбепоетин алфа спрямо плацебо; HR 1,06, 95% CI (0,95, 1,19)). Анализът на индивидуалните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95% CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), застойна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), хоспитализация по повод на миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

### Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 314 пациенти с карцином на белия дроб, подложени на платиносъдържаща химиотерапия, е установена значителна редукция на трансфузионните нужди ( $p < 0,001$ ).

Клиничните проучвания доказват, че дарбепоетин алфа има сходна ефективност, когато се прилага като еднократна инжекция веднъж на всеки три седмици, веднъж на всеки две седмици или седмично без необходимост от увеличение на общата доза.

Безопасността и ефикасността на терапията с Aranesp при еднократно дозиране за период от три седмици по отношение намаляване на необходимостта от трансфузия на еритроцити при пациенти, получаващи химиотерапия, са оценявани в рандомизирано, двойно-сляпо многонационално проучване. Това проучване е било проведено при 705 пациенти с анемия, получаващи мулти-циклична химиотерапия по повод немиелоидни малигнени заболявания. Пациентите са рандомизирани да получават Aranesp 500  $\mu\text{g}$  веднъж на всяка трета седмица или 2,25  $\mu\text{g/kg}$  веднъж седмично. И при двете групи, дозата е била намалена до 40% от предходната (напр. за първото намаляване на дозата, до 300  $\mu\text{g}$  в групата на еднократен прием всяка трета седмица и 1,35  $\mu\text{g/kg}$  в групата на ежеседмичен прием), ако хемоглобинът нарасне с повече от 1g/dl за 14-дневен период. В групата на еднократен прием всяка трета седмица при 72% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. В групата на ежеседмичен прием при 75% от пациентите се е наложило намаляване на дозата. Това проучване е в подкрепа, че еднократният прием на 500  $\mu\text{g}$  всяка трета седмица е сравним с ежеседмичния прием по отношение на

честотата на пациентите, получаващи най-малко една трансфузия на еритроцити от 5 седмица до края на лечебната фаза.

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопрлиферативни образувания, получаващи химиотерапия, е наблюдавана значителна редуция на трансфузионните нужди и подобряване на нивата на хемоглобина ( $p < 0,001$ ). Наблюдава се също така и намаляване на умората на организма при пациентите, измерено спрямо Функционална скала за отчитане на умората от химиотерапията (FACT-fatigue).

Еритропоетин е растежен фактор, който главно стимулира производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучвани в пет големи контролирани проучвания, включващи 2 833 пациенти, от които четири са били двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е било отворено. В две от проучванията са включвани пациенти, лекувани с химиотерапия. В две проучвания целта е била концентрация на хемоглобина  $\geq 13$  g/dl; в останалите три проучвания е била 12-14 g/dl. В отвореното проучване не е имало разлика в преживяемостта между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания степента на риска за обща преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания са показали постоянно, необяснимо, статистически значимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с различни обичайни ракови заболявания, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Общият изход по отношение на преживяемостта в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен чрез честотата на тромбозите и свързаните усложнения между тези, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин и тези в контролната група.

Проведен е систематичен преглед, включващ повече от 9 000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични изпитвания. Мета-анализът на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,08 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 0,99, 1,18; 42 изпитвания и 8 167 пациенти).

При пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин е наблюдаван повишен релативен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1,67, 95% доверителен интервал: 1,35, 2,06, 35 изпитвания и 6 769 пациенти). Следователно има постоянни данни, за да се предполага, че при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с рекомбинантен човешки еритропетин може да има значима вреда. Не е ясно до каква степен този изход може да се отнесе до приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с химиотерапия за достигане на концентрации на хемоглобина, по-малко от 13 g/dl, тъй като в анализираниите данни са включени малък брой такива пациенти.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациент на повече от 13 900 пациенти с онкологично заболяване (химио-, радио-, химиорадиотерапия или без терапия), участвали в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетини. Мета-анализ на данните за общата преживяемост показва степен на риска установен на 1,06 в полза на контролите (95% доверителен интервал: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти) и за пациенти с онкологично заболяване, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск на общата преживяемост е бил 1,04 (95% доверителен интервал: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализът също показва постоянно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти при пациенти с онкологично заболяване, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Поради повишеното му въглехидратно съдържание, нивото на дарбепоетин алфа в циркулацията остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата, за по-дълго време в сравнение с еквивалентната моларна доза от г-НуЕРО, което позволява дарбепоетин алфа да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен отговор.

### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е изследвана клинично при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно и интравенозно приложение. Терминалният полуживот на дарбепоетин алфа е 21 часа (SD 7,5), когато е приложен интравенозно. Клирънсът на дарбепоетин алфа е 1,9 ml/hr/kg (SD 0,56), а обемът на разпределение ( $V_{ss}$ ) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Бионаличността при подкожно приложение е 37%. При месечното приложение на дарбепоетин алфа при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1  $\mu\text{g/kg}$ , терминалният полуживот е 73 часа (SD 24). По-дългият полуживот на дарбепоетин алфа при подкожно приложение в сравнение с интравенозното, се дължи на кинетиката на подкожната абсорбция. При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата начина на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (до 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациента на терапия с Aranesp от европейски клинични проучвания са анализирани за оценка на необходимата доза за поддържане на хемоглобина; не са наблюдавани различия между прилаганата средна седмична доза при интравенозно или подкожно инжектиране.

Оценка на фармакокинетиката на дарбепоетин алфа при педиатрични пациенти (3-16 години) с ХБН, които или са били на диализа или не, определя фармакокинетичния профил след прилагане на еднократна подкожна или интравенозна доза за период на изследване до 1 седмица (168 часа). Съпоставени с фармакокинетични данни при възрастни пациенти с ХБН, при които е използван същия период на изследване, сравнението показва, че фармакокинетиката на дарбепоетин алфа е сходна за педиатрични и възрастни пациенти с ХБН. След интравенозно приложение е наблюдавана приблизително 25% разлика в площта под кривата от време 0 до безкрайност ( $\text{AUC}[0-\infty]$ ) между педиатрични и възрастни пациенти, обаче тази разлика е била по-малка от два пъти границите на  $\text{AUC}(0-\infty)$ , наблюдавана при педиатрични пациенти. След подкожно приложение  $\text{AUC}(0-\infty)$  е била подобна при възрастни и педиатрични пациенти с ХБН. Полуживотът също е бил подобен при възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно и подкожно приложение.

### Онкологични пациенти на химиотерапия

При подкожно приложение на 2,25  $\mu\text{g/kg}$  при възрастни пациенти, средната максимална концентрация от 10,6 ng/ml (SD 5,9) на дарбепоетин алфа е постигната за 91 часа (SD 19,7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк дозов диапазон (0,5 до 8  $\mu\text{g/kg}$  седмично и 3 до 9  $\mu\text{g/kg}$  на всеки две седмици). Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно прилагане за период от 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в стационарно състояние, но не е наблюдавана неочаквана кумулация при многократно прилагане. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75  $\mu\text{g/kg}$  дарбепоетин алфа, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на терминалния полуживот. В това проучване средната стойност (SD) на терминалния полуживот е 74 (SD 27) часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с дарбепоедин алфа върху плъхове и кучета показват отчетливо покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Счита се, че всички нежелани реакции при много високи дози са свързани със засилен фармакологичен ефект (намаляване на тъканната перфузия в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на слезката, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучета, но не се наблюдава аритмия, нито промяна на QT интервала.

Дарбепоедин алфа няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична токсичност не са установили туморогенни или неочаквани митогенни реакции в която и да е тъкан. Карциногенният потенциал на дарбепоедин алфа не е бил обект на дългосрочни проучвания върху животни.

Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинично значими вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат  
Динатриев хидроген фосфат  
Натриев хлорид  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

3 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Aranesp може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25°C) за не повече от седем дни. След като флаконът е бил изваден от хладилника и е достигнал стайна температура (до 25°C), той трябва или да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml инжекционен разтвор (300 µg/ml дарбепоедин алфа) във флакон от стъкло тип I с флуорополимерна ламинирана еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Опаковка от 1 или 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Aganesp е стерилен продукт, несъдържащ консервант. Не прилагайте повече от една доза с един и същ флакон. Остатъчното лекарство във флакона трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Aganesp трябва да се провери за наличие на видими частици. Трябва да се инжектират само безцветни, бистри до леко опалесциращи разтвори. Не разклащайте. Оставете флакона да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/110 1 опаковка  
EU/1/01/185/111 4 опаковки

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 8 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Amgen Manufacturing Limited  
PO Box 4060, Road 31 km 24.6  
Juncos, PR 00777-4060  
Пуерто Рико

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 10 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 10 микрограма дарбепоетин алфа (25 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/001 1 опаковка  
EU/1/01/185/002 4 опаковки  
EU/1/01/185/074 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/075 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 10 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 10 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,4 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 10 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 10 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 10 микрограма дарбепоегин алфа (25 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/033

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 10 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 10 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 15 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,375 ml съдържа 15 микрограма дарбепоегин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/003 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/004 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/076 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/077 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 15 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 15 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,375 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 15 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,375 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 15 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,375 ml съдържа 15 микрограма дарбепоедин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/034

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 15 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 15 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,375 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 20 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 микрограма дарбепоетин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/005 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/006 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/078 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/079 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 20 спринцовка



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 20 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 20 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 20 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 микрограма дарбепоегин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/035

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 20 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 20 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 30 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 30 микрограма дарбепоетин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/007 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/008 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/080 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/081 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 30 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 30 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,3 ml



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 30 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 30 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 30 микрограма дарбепоегин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/036

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 30 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 30 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 микрограма дарбепоетин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/009 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/010 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/082 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/083 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 40 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 40 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,4 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 40 µg  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 микрограма дарбепоегин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/037

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 40 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 40 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 50 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 микрограма дарбепоетин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/011 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/012 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/084 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/085 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 50 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 50 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 50 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 50 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 50 микрограма дарбепоегин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/038

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Arganesp 50 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 50 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 60 микрограма дарбепоетин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/013 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/014 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/086 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/087 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 60 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 60 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,3 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 60 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 60 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/039

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 60 спринцовка



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 60 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 80 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 80 микрограма дарбепоетин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/015 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/016 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/088 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/089 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 80 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 80 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,4 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 80 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 80 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 80 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/040

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 80 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 80 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 100 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 100 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.  
1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.  
4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/017 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/018 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/090 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/091 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Arganesp 100 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 100 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 100 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 100 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 100 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/041

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 100 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 100 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 130 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,65 ml съдържа 130 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/069 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/070 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/092 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/093 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 130 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 130 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,65 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 130 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,65 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 130 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,65 ml съдържа 130 микрограма дарбепоедин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/071

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 130 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 130 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,65 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 150 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 150 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/019 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/020 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/094 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/095 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 150 спринцовка



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ  
ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 150 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,3 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 150 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 150 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 150 микрограма дарбепоедин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/042

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 150 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 150 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 300 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 300 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/021 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/022 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/096 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/097 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 300 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 300 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
0,6 ml



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 300 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,6 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 300 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 300 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/043

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 300 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 300 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,6 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ В БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aranesp 500 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 500 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба.

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

4 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.

За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/031 1 блистерна опаковка  
EU/1/01/185/032 4 блистерни опаковки  
EU/1/01/185/098 1 опаковка с предпазител на иглата  
EU/1/01/185/099 4 опаковки с предпазител на иглата

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aganesp 500 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Arganesp 500 µg инжекция  
Дарбепоегин алфа

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amgen

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГИ**

i.v./s.c.  
1 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА В БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 500 µg  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 500 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 500 микрограма дарбепоедин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/044

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 500 спринцовка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА БЕЗ БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 500 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 10 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 10 микрограма дарбепоедин алфа (25 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/045 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/057 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 10 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 10 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 15 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,375 ml съдържа 15 микрограма дарбепоедин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/046 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/058 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 15 писалка



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 15 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,375 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 20 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 20 микрограма дарбепоедин алфа (40 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/047 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/059 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 20 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 20 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 30 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,3 ml съдържа 30 микрограма дарбепоедин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/048 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/060 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 30 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 30 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 40 микрограма дарбепоедин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/049 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/061 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 40 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 40 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 50 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 50 микрограма дарбепоедин алфа (100 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/050 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/062 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 50 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 50 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,3 ml съдържа 60 микрограма дарбепоедин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/051 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/063 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 60 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 60 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 80 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 80 микрограма дарбепоедин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/052 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/064 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 80 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 80 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,4 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 100 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml съдържа 100 микрограма дарбепоегин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/053 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/065 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 100 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 100 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 130 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,65 ml съдържа 130 микрограма дарбепоедин алфа (200 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/072 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/073 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Arganesp 130 писалка



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 130 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,65 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 150 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,3 ml съдържа 150 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/054 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/066 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 150 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 150 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,3 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 300 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 0,6 ml съдържа 300 микрограма дарбепоегин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/055 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/067 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 300 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 300 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,6 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 500 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка предварително напълнена писалка от 1 ml съдържа 500 микрограма дарбепоедин алфа (500 микрограма/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

SureClick x 1

1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Тази кутия, съдържаща 1 предварително напълнена писалка, е част от обща опаковка с 4 кутии.

SureClick x 4

4 предварително напълнени писалки за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/056 – 1 опаковка  
EU/1/01/185/068 – 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aranesp 500 писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 500 µg инжекция  
Darbepoetin alfa  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

Amgen Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 25 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 25 микрограма дарбепоедин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/100 1 опаковка  
EU/1/01/185/101 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 25 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 40 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоегин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 40 микрограма дарбепоегин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/102 1 опаковка  
EU/1/01/185/103 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 40 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 60 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 60 микрограма дарбепоедин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/104 1 опаковка  
EU/1/01/185/105 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 60 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 100 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 100 микрограма дарбепоедин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/106 1 опаковка  
EU/1/01/185/107 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 100 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 200 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 200 микрограма дарбепоедин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/108 1 опаковка  
EU/1/01/185/109 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 200 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ С ФЛАКОНИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aganesp 300 микрограма инжекционен разтвор във флакон  
Дарбепоедин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 300 микрограма дарбепоедин алфа

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон за еднократна употреба  
4 флакона за еднократна употреба

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/01/185/110 1 опаковка  
EU/1/01/185/111 4 опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aranesp 300 mcg инжекция  
Darbepoetin alfa  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГИ**

**В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Aganesp 10** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 15** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 20** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 30** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 40** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 50** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 60** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 80** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 100** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 130** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 150** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 300** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 500** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
дарбепоедин алфа (darbepoetin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aganesp
3. Как да използвате Aganesp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aganesp
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране на Aganesp предварително напълнена спринцовка

### 1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва

Лекуващият лекар Ви е предписал Aganesp (анти-анемично средство) за лечението на Вашата анемия. Анемия означава недостиг на червени кръвни клетки в кръвта, като някои от симптомите са умора, слабост и задух.

Aganesp действа по същия начин като естествения хормон еритропоетин. Еритропоетинът се образува в бъбреците и стимулира костния мозък да произвежда повече червени кръвни клетки. Активното вещество на Aganesp е дарбепоедин алфа, който е произведен чрез генна технология в клетки от яйчник на китайския хамстер (CHO-K1).

### Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност

Aganesp се използва за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца. При бъбречна недостатъчност бъбреците не произвеждат необходимото количество от естествения хормон еритропоетин, което често причинява анемия.

Тъй като организмът има нужда от известно време, за да започне да произвежда повече червени кръвни клетки, ще усетите ефект след около четири седмици. Редовният курс на диализа не пречи Aranesp да лекува Вашата анемия.

### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Aranesp се използва за лечение на симптоматична анемия при възрастни онкологични пациенти с немиелоидни образувания, които са подложени на химиотерапия.

Една от основните нежелани реакции на химиотерапията е, че спира костния мозък да произвежда необходимите кръвни клетки. Към края на химиотерапията, особено ако тя е била продължителна, броят на червените кръвни клетки може да намалее и да предизвика анемия.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aranesp**

### **Не използвайте Aranesp:**

- ако сте алергични към дарбепоедин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате диагностицирано високо кръвно налягане, което не се контролира с други лекарства, предписани Ви от Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Aranesp.

Моля съобщете на Вашия лекар ако **страдате** или **сте страдали** от:

- високо кръвно налягане, което се контролира с лекарства, предписани от лекуващия Ви лекар;
- сърповидноклетъчна анемия;
- епилептични пристъпи (припадъци);
- конвулсии (пристъпи или припадъци);
- чернодробно заболяване;
- значимо неповлияване от лекарства, използвани за лечение на анемия;
- алергия спрямо латекс (капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на латекс); или
- хепатит С.

### **Специални предупреждения:**

- Ако имате симптоми, включващи необичайна умора и липса на енергия, това може да означава, че имате чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), която е наблюдавана при пациенти. ЧАЧКК означава, че тялото е спряло или намалило производството на червени кръвни клетки, което причинява тежка анемия. Ако получите тези симптоми, трябва да се обадите на Вашия лекар, който ще определи най-добрия начин за лечение на Вашата анемия.
- Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки. Aranesp е един от тази група продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки, така както човешкият протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точно продукта, който Вие използвате.
- Вашият лекар ще се опита да задържи Вашия хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Вашият лекар ще следи Вашия хемоглобин да не надхвърля определено ниво, тъй като високите концентрации на хемоглобина могат да Ви изложат на риск от проблем със сърцето или кръвоносните съдове и да повишат риска от сърдечен удар (миокарден инфаркт), мозъчен удар (инсулт) и смърт.

- Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност съществува повишен риск от възникване на сериозни проблеми с Вашето сърце или кръвоносни съдове (сърдечно-съдови инциденти), ако Вашият хемоглобин се задържи твърде висок.
- Ако имате симптоми, които включват силно главоболие, сънливост, обърканост, проблеми със зрението, гадене, повръщане или припадъци (гърчове), това може да означава, че имате много високо кръвно налягане. Ако получите тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.
- Ако сте онкологичен пациент, трябва да знаете, че Aganesp може да действа като растежен фактор по отношение на кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателно въздействие върху Вашето раково заболяване. В зависимост от индивидуалното Ви състояние, кръвопреливането може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар.
- Погрешното използване на продукта от здрави хора може да доведе до опасни за живота увреждания на сърцето или кръвоносните съдове.

### **Други лекарства и Aganesp**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Циклоспорин и такролимус (лекарства, които потискат имунната система) могат да бъдат повлияни от количеството на червени кръвни клетки в кръвта Ви. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Aganesp с храна и напитки**

Храната и напитките нямат въздействие върху Aganesp.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Aganesp не е изпитван върху бременни жени. Много е важно да предупредите Вашия лекар, ако:

- сте бременна;
- мислите, че може да сте бременна, или
- планирате да забременеете.

Няма данни дали дарбепоетин алфа се отделя в кърмата. Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Aganesp.

### **Шофиране и работа с машини**

Aganesp не се отразява на способността Ви да шофирате или на работата с машини.

### **Aganesp съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.



### 3. Как да използвате Aranesp

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След провеждането на кръвни изследвания, Вашият лекар е преценил, че имате нужда от Aranesp, тъй като нивото на Вашия хемоглобин е 10 g/dl или по-малко. Вашият лекар ще Ви каже какво количество и колко често трябва да приемате Aranesp, за да поддържате ниво на хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Това може да е различно в зависимост от това дали сте възрастен или дете.

#### Как да инжектирате Aranesp сами

Вашият лекар може да прецени, че е по-добре Вие сами или този, който се грижи за Вас да инжектирате Aranesp. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви покажат как да правите инжекциите с предварително напълнената спринцовка. Не се опитвайте да си правите инжекциите, ако не сте обучен(а). **Никога не инжектирайте Aranesp интравенозно сами.**

#### Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност

При всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, Aranesp се прилага като еднократна инжекция под кожата (подкожно) или във вената (интравенозно).

За коригиране на Вашата анемия началната доза на Aranesp на килограм телесно тегло ще бъде или:

- 0,75 микрограма веднъж на всеки две седмици или
- 0,45 микрограма веднъж седмично.

При възрастни пациенти, които не са на диализа, може също да се използват 1,5 микрограма/kg веднъж месечно като начална доза.

Всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, след коригиране на анемията ще продължат да получават Aranesp, прилаган като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Ако не сте на диализа, Aranesp може също да се прилага като инжекция веднъж месечно.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи как анемията Ви се влияе от лечението, и при необходимост може да променя дозата веднъж на всеки четири седмици.

След коригиране на анемичното състояние, Вашият лекар ще продължи да контролира кръвната Ви картина и дозата Ви може да бъде допълнително променяна, с цел дългосрочното стабилизиране на анемията. Вашият лекар ще Ви уведоми, ако дозата Ви се променя.

Кръвното Ви налягане също ще бъде системно измервано, особено в началния етап от терапията.

В някои случаи, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се промени начина на инжектиране (или под кожата или във вената). Ако това се промени, Вие ще започнете лечението със същата доза, която се приемали досега, и Вашият лекар ще проследява кръвната Ви картина, за да се увери, че анемията се повлиява правилно.

Ако Вашият лекар прецени да замените Вашата терапия с r-HuEPO (еритропоетин, произведен чрез генна технология) с Aranesp, той ще избере дали трябва да получавате инжекция Aranesp веднъж седмично или веднъж на две седмици. Начинът на инжектиране е същия както при

г-НuEP0, но Вашият лекар ще определи какво количество да приемате и кога, и може да коригира Вашата доза, ако е необходимо.

#### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Аганесп се прилага като еднократна инжекция, както веднъж седмично, така и веднъж на три седмици под кожата.

Началната доза Аганесп за терапия на Вашата анемия ще бъде

- 500 микрограма веднъж на всеки три седмици (6,75 микрограма Аганесп на килограм телесно тегло) или
- 2,25 микрограма Аганесп (веднъж седмично) на килограм телесно тегло.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи дали се повлиявате от лечението, и при необходимост може да променя дозата. Лечението Ви ще продължи приблизително четири седмици след края на химиотерапията. Вашият лекар ще Ви каже точно кога да спрете да приемате Аганесп.

В някои случаи Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Аганесп**

Ако приложите повече Аганесп, отколкото трябва, може да имате сериозни проблеми, като например много високо кръвно налягане. Трябва да уведомите Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако това се случи. В случай, че не се чувствате добре, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Аганесп**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

В случай, че забравите да инжектирате доза Аганесп, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Аганесп**

Ако желаете да спрете употребата на Аганесп, трябва първо да обсъдите това с Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции са били изпитани от някои пациенти, приемащи Аганесп:**

#### ***Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Алергични реакции

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Мозъчен удар
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Конвулсии (припадъци и гърчове)

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) – (анемия, необичайна умора, липса на енергия)

#### **Онкологични пациенти**

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Алергични реакции
- Задържане на течност (оток)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Конвулсии (припадъци и гърчове)

#### **Всички пациенти**

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, които може да включват:
  - Внезапни животозастрашаващи алергични реакции (анафилаксия)
  - Подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднение в преглъщането или дишането (ангиоедем)
  - Недостиг на въздух (алергичен бронхоспазъм)
  - Кожен обрив
  - Копривна треска (уртикария)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Aranesp**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Не използвайте Aranesp, ако се съмнявате, че е бил замразяван.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като предварително напълнената спринцовка е извадена от хладилника и оставена при стайна температура за около 30 минути преди инжектиране, тя трябва да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако съдържанието на предварително напълнената спринцовка е мътно или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Aganesp**

- Активното вещество е дарбепоетин алфа, r-HuEPO (еритропоетин, произведен чрез генна технология).  
Предварително напълнената спринцовка съдържа 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 или 500 микрограма дарбепоетин алфа.
- Другите съставки са натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Aganesp и какво съдържа опаковката**

Aganesp е бистър, безцветен или леко перлен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Aganesp е в опаковки от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки. Спринцовките се доставят или със (опаковка по 1 и по 4) или без (опаковка по 1) блистерна обвивка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител:**

#### **Притежател на разрешението за употреба:**

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

#### **Производител:**

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

#### **België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### **Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

#### **България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### **Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (1) 6595 777

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.p.A.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

## **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

---

## **7. Инструкции за инжектиране на Aganesp предварително напълнена спринцовка**

Този раздел съдържа информация за това, как сами да инжектирате Aganesp. Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте получили специално обучение от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако имате въпроси как да поставите инжекцията помолете за съдействие Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

### **Как да се използва предварително напълнената спринцовка от Вас или от лицето, което Ви поставя инжекцията?**

Вашият лекар е предписал Aganesp предварително напълнена спринцовка за инжектиране в тъканта точно под кожата. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви кажат от какво количество Aganesp се нуждаете и колко често трябва да го инжектирате.

#### **Подготовка:**

За да си направите сами инжекция, Вие ще имате нужда от:

- нова, предварително напълнена спринцовка Aganesp; и
- напоени със спирт тампони или нещо подобно.

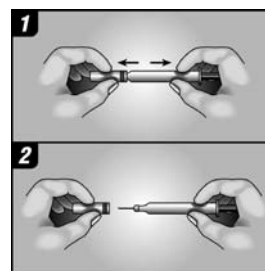
### **Какво трябва да направя, преди да поставя подкожната инжекция с Aganesp?**

1. Извадете предварително напълнената спринцовка от хладилника. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за около 30 минути. Това ще направи инжектирането по-удобно. Не затопляйте Aganesp по никакъв друг начин (например в микровълнова печка или в гореща вода). В допълнение, не оставяйте спринцовката изложена на пряка слънчева светлина.
2. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка.
3. **Не** махайте капачката на спринцовката, докато не сте готови да инжектирате.
4. Уверете се, че това е правилната доза, която Ви е предписал Вашият лекар.
5. Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката (EXP). Не използвайте, ако е изтекъл последният ден от посочения месец.
6. Проверете вида на разтвора Aganesp. Той трябва да е бистра, безцветна или бледо перлена течност. Ако е помътнял или в него има частици, не трябва да го използвате.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Намерете удобна, добре осветена, и чиста повърхност и поставете необходимата екипировка, така че да Ви бъде лесно достъпна.

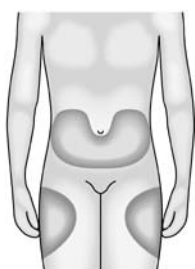
## Как да подготвя инжекцията с Aranesp?

Преди да инжектирате Aranesp, трябва да направите следното:

1. За да избегнете прегъването на иглата внимателно издърпайте капачката на иглата без да я завъртате, както е показано на фиг. 1 и 2.
2. Не пипайте иглата и не натискайте буталото.
3. Може да забележите малко мехурче въздух в предварително напълнената спринцовка. Не трябва да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвор с въздушно мехурче е безопасно.
4. Вече можете да използвате предварително напълнената спринцовка.



## Къде трябва да си поставя инжекцията?



Най-добрите места за инжектиране са горната част на бедрата и корема. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да я постави и в задната част на ръцете.

Вие можете да смените мястото на инжектиране, ако забележите, че областта е зачервена или възпалена.

## Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте кожата с напоен със спирт тампон и хванете (без да стискате) кожата между палеца и показалеца на ръката си.
2. Вкарайте изцяло иглата в кожата, както Ви е показано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
3. Инжектирайте предписаната доза подкожно, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
4. Натиснете буталото бавно с постоянен натиск, като през цялото време държите кожата хваната, докато спринцовката се изпразни.
5. Извадете иглата и пуснете кожата.
6. Ако забележите петно кръв, можете внимателно да го отстраните чрез попиване с памучен тампон или салфетка. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с лепенка.
7. Използвайте една спринцовка само за една инжекция. Не използвайте повторно Aranesp, който е останал в спринцовката.

**Запомнете:** В случай, че имате някакви проблеми, не се страхувайте да се обърнете към Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

## Изхвърляне на използваните спринцовки

- Не поставяйте отново капачката на използваните игли, защото случайно може да се убодете.
- Съхранявайте използваните спринцовки на място, недостъпно за деца.

- Използваната предварително напълнена спринцовка трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



## Листовка: информация за потребителя

**Aganesp 10** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 15** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 20** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 30** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 40** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 50** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 60** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 80** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 100** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 130** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 150** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 300** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

**Aganesp 500** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
(SureClick)

дарбепоедин алфа (darbepoetin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aganesp
3. Как да използвате Aganesp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aganesp
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране на Aganesp предварително напълнена писалка

### 1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва

Лекуващият лекар Ви е предписал Aganesp (анти-анемично средство) за лечението на Вашата анемия. Анемия означава недостиг на червени кръвни клетки в кръвта, като някои от симптомите са умора, слабост и задух.

Аганесп действа по същия начин като естествения хормон еритропоетин. Еритропоетинът се образува в бъбреците и стимулира костния мозък да произвежда повече червени кръвни клетки. Активното вещество на Аганесп е дарбепоетин алфа, който е получен чрез генна технология в клетки от яйчник на китайския хамстер (СНО-К1).

### **Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност**

Аганесп се използва за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца. При бъбречна недостатъчност бъбреците не произвеждат необходимото количество от естествения хормон еритропоетин, което често причинява анемия.

Тъй като организмът има нужда от известно време, за да започне да произвежда повече червени кръвни клетки, ще усетите ефект след около четири седмици. Редовният курс на диализа не пречи Аганесп да лекува Вашата анемия.

### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Аганесп се използва за лечение на симптоматична анемия при възрастни онкологични пациенти с немиелоидни образувания, които са подложени на химиотерапия.

Едно от основните нежелани реакции на химиотерапията е, че спира костния мозък да произвежда необходимите кръвни клетки. Към края на химиотерапията, особено ако тя е била продължителна, броят на червените кръвни клетки може да намалее и да предизвика анемия.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Аганесп**

### **Не използвайте Аганесп:**

- ако сте алергични към дарбепоетин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате диагностицирано високо кръвно налягане, което не се контролира с други лекарства, предписани Ви от Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Аганесп.

Моля съобщете на Вашия лекар ако **страдате** или **сте страдали** от:

- високо кръвно налягане, което се контролира с лекарства, предписани от лекуващия Ви лекар;
- сърповидноклетъчна анемия;
- епилептични пристъпи (припадъци);
- конвулсии (пристъпи или припадъци);
- чернодробно заболяване;
- значимо неповлияване от лекарства, използвани за лечение на анемия;
- алергия спрямо латекс (капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа производно на латекс); или
- хепатит С.

### **Специални предупреждения:**

- Ако имате симптоми, включващи необичайна умора и липса на енергия, това може да означава, че имате чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), която е наблюдавана при пациенти. ЧАЧКК означава, че тялото е спряло или намалило производството на червени кръвни клетки, което причинява тежка анемия. Ако получите

тези симптоми, трябва да се обадите на Вашия лекар, който ще определи най-добрия начин за лечение на Вашата анемия.

- Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки. Аганесп е един от тази група продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки, така както човешкият протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точно продукта, който Вие използвате.
- Вашият лекар ще се опита да задържи Вашия хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Вашият лекар ще следи Вашия хемоглобин да не надхвърля определено ниво, тъй като високите концентрации на хемоглобина могат да Ви изложат на риск от проблем със сърцето или кръвоносните съдове и да повишат риска от сърдечен удар (миокарден инфаркт), мозъчен удар (инсулт) и смърт.
- Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност съществува повишен риск от възникване на сериозни проблеми с Вашето сърце или кръвоносни съдове (сърдечно-съдови инциденти), ако Вашият хемоглобин се задържи твърде висок.
- Ако имате симптоми, които включват силно главоболие, сънливост, обърканост, проблеми със зрението, гадене, повръщане или припадъци (гърчове), това може да означава, че имате много високо кръвно налягане. Ако получите тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.
- Ако сте онкологичен пациент, трябва да знаете, че Аганесп може да действа като растежен фактор по отношение на кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателно въздействие върху Вашето раково заболяване. В зависимост от индивидуалното Ви състояние, кръвопреливането може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар
- Погрешното използване на продукта от здрави хора може да доведе до опасни за живота увреждания на сърцето или кръвоносните съдове.

### **Други лекарства и Аганесп**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Циклоспорин и такролимус (лекарства, които потискат имунната система) могат да бъдат повлияни от количеството на червени кръвни клетки в кръвта Ви. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Аганесп с храна и напитки**

Храната и напитките нямат въздействие върху Аганесп.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Аганесп не е изпитван върху бременни жени. Много е важно да предупредите Вашия лекар, ако:

- сте бременна;
- мислите, че може да сте бременна, или
- планирате да забременеете.

Няма данни дали дарбепоедин алфа се отделя в кърмата. Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Aranesp.

### **Шофиране и работа с машини**

Aranesp не се отразява на способността Ви да шофирате или на работата с машини.

### **Aranesp съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Aranesp**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След провеждането на кръвни изследвания, Вашият лекар е преценил, че имате нужда от Aranesp, тъй като нивото на Вашия хемоглобин е 10 g/dl или по-малко. Вашата инжекция ще се поставя подкожно, така че Вие можете да ползвате Aranesp в предварително напълнена писалка. Вашият лекар ще Ви каже какво количество и колко често трябва да приемате Aranesp, за да поддържате ниво на хемоглобина между 10 и 12 g/dl. Това може да е различно в зависимост от това дали сте възрастен или дете.

### **Как да инжектирате Aranesp сами**

Вашият лекар е преценил, че за Вас, за медицинската сестра или за този, който се грижи за Вас, най-добрият начин за инжектиране на Aranesp е предварително напълнената писалка. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви покажат как да правите инжекциите с предварително напълнената писалка. Не се опитвайте да си правите инжекциите, ако не сте обучен(а). **Никога не инжектирайте Aranesp интравенозно сами. Предварително напълнената писалка е предназначена само за инжектиране в областта под кожата.**

Инструкции за това как да използвате предварително напълнената писалка може да прочетете в раздела в края на тази листовка.

### **Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност**

При всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, Aranesp в предварително напълнена писалка се прилага като еднократна инжекция под кожата (подкожно).

За коригиране на Вашата анемия, началната доза на Aranesp на килограм телесно тегло ще бъде или

- 0,75 микрограма веднъж на всеки две седмици или
- 0,45 микрограма веднъж седмично.

При възрастни пациенти, които не са на диализа, може също да се използват 1,5 микрограма/kg веднъж месечно като начална доза.

Всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, след коригиране на анемията ще продължат да получават Aranesp, прилаган като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Ако не сте на диализа, Aranesp може също да се прилага като инжекция веднъж месечно.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи как анемията Ви се влияе от лечението, и при необходимост може да променя дозата веднъж на всеки четири седмици.

След коригиране на анемичното състояние, Вашият лекар ще продължи да контролира кръвната Ви картина и дозата Ви може да бъде допълнително променяна, с цел дългосрочното стабилизиране на анемията. Вашият лекар ще Ви уведоми, ако дозата Ви се променя.

Кръвното Ви налягане също ще бъде системно измервано, особено в началния етап от терапията.

В някои случаи, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се промени начина на инжектиране (или под кожата или във вената). Ако това се промени, ще започнете лечението със същата доза, която се приемали досега и Вашият лекар ще проследява кръвната Ви картина, за да се увери, че анемията се повлиява правилно.

Ако Вашият лекар прецени да замените Вашата терапия с r-НuEPo (еритропоетин, произведен чрез генна технология) с Aranesp, той ще избере дали трябва да получавате инжекция Aranesp веднъж седмично или веднъж на две седмици. Начинът на инжектиране е същия както при r-НuEPo, но Вашият лекар ще определи какво количество да приемате и кога, и може да коригира Вашата доза, ако е необходимо.

#### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Aranesp се прилага като еднократна инжекция, както веднъж седмично, така и веднъж на три седмици под кожата.

За коригиране на Вашата анемия Вашата начална доза ще бъде

- 500 микрограма веднъж на всеки три седмици (6,75 микрограма Aranesp на килограм телесно тегло) или
- 2,25 микрограма Aranesp (веднъж седмично) на килограм телесно тегло.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи дали се повлиявате от лечението, и при необходимост може да променя дозата. Лечението Ви ще продължи приблизително четири седмици след края на химиотерапията. Вашият лекар ще Ви каже точно кога да спрете да приемате Aranesp.

В някои случаи Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Aranesp**

Ако приложите повече Aranesp, отколкото трябва, може да имате сериозни проблеми, като например много високо кръвно налягане. Трябва да уведомите Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако това се случи. В случай, че не се чувствате добре, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Aranesp**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

В случай, че забравите да инжектирате доза Aranesp, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

## **Ако сте спрели употребата на Aranesp**

Ако желаете да спрете употребата на Aranesp, трябва първо да обсъдите това с Вашия лекар.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции са били изпитани от някои пациенти, приемащи Aranesp:**

#### ***Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Алергични реакции

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Мозъчен удар
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Конвулсии (припадъци и гърчове)

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) – (анемия, необичайна умора, липса на енергия)

#### ***Онкологични пациенти***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Алергични реакции
- Задържане на течност (оток)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Конвулсии (припадъци и гърчове)

#### ***Всички пациенти***

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, които може да включват:
  - Внезапни животозастрашаващи алергични реакции (анафилаксия)
  - Подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднение в преглъщането или дишането (ангиоедем)
  - Недостиг на въздух (алергичен бронхоспазъм)
  - Кожен обрив
  - Копривна треска (уртикария)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Aranesp**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или етикета на предварително напълнената писалка след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Не използвайте Aranesp, ако се съмнявате, че е бил замразяван.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като предварително напълнената писалка е извадена от хладилника и оставена при стайна температура за около 30 минути преди инжектиране, тя трябва да се използва в рамките на 7 дни, или да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако съдържанието на предварително напълнената писалка е мътно или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Aranesp**

- Активното вещество е дарбепоедин алфа, r-HuEPO (еритропоедин, произведен чрез генна технология).  
Предварително напълнената писалка съдържа 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 или 500 микрограма дарбепоедин алфа.
- Другите съставки са натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Aranesp и какво съдържа опаковката**

Aranesp е бистър, безцветен или леко перлен инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Aranesp (SureClick) е в опаковки от 1 или 4 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

**Притежател на разрешението за употреба и производител:**

**Притежател на разрешението за употреба:**

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

**Производител:**

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550



**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (1) 6595 777

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.p.A.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

---

**7. Инструкции за инжектиране на Aranesp предварително напълнена писалка (SureClick)**

Този раздел съдържа информация за това, как правилно да използвате Aranesp предварително напълнена писалка. Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте получили специално обучение от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако имате въпроси как да поставите инжекцията помолете за съдействие Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

**Как да се използва предварително напълнената писалка Aranesp (SureClick) от Вас или от лицето, което Ви поставя инжекцията?**

Вашият лекар е предписал Aranesp в предварително напълнена писалка за инжектиране в тъканта точно под кожата. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви кажат от какво количество Aranesp се нуждаете и колко често трябва да го инжектирате. Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

## Подготовка:

За да си направите сами инжекция, Вие ще имате нужда от:

- нова, предварително напълнена писалка Aranesp; и
- напоени със спирт тампони или нещо подобно.

## Какво трябва да направя, преди да поставя подкожната инжекция с Aranesp?

1. Извадете писалката от хладилника. За по-удобно инжектиране, оставете писалката на стайна температура за около 30 минути. Не затопляйте Aranesp по никакъв друг начин (например в микровълнова печка или в гореща вода). В допълнение, не оставяйте предварително напълнената писалка изложена на пряка слънчева светлина.
2. Не разклащайте предварително напълнената писалка.
3. **Не** махайте сивата капачка от иглата на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате.
4. Уверете се, че това е правилната доза, която Ви е предписал Вашият лекар.
5. Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката (EXP). Не я използвайте, ако е изтекъл последният ден от посочения месец.
6. През контролното прозорче проверете вида на разтвора Aranesp. Той трябва да е бистра, безцветна или бледо перлена течност. Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:
  - Разтворът е мътен или в него има частици
  - Предварително напълнената писалка или спринцовката са пукнати или счупени:
    - Ако бъде изпусната върху твърда повърхност, спринцовката в предварително напълнената писалка може да се счупи, а счупването може да не се вижда.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Намерете удобна, добре осветена, и чиста повърхност и поставете необходимата екипировка, така че да Ви бъде лесно достъпна.

Сива капачка на иглата

Червен бутон



Контролно прозорче

### 7а. Избиране и подготовка на мястото за инжектиране

1. Изберете място за инжектиране

За да работи изделието правилно е необходимо плътно място за инжектиране.

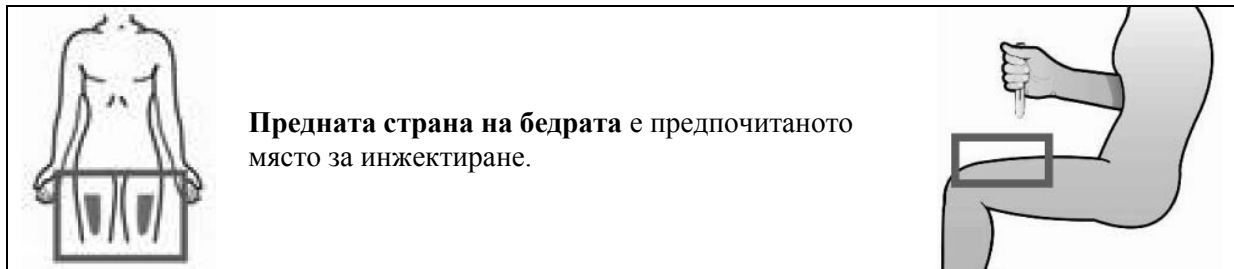
Предпочитаното място за инжектиране посредством Aranesp предварително напълнена писалка е предната страна на бедрата.

Редуване на местата на инжектиране:

Можете да редувате мястото за всяка инжекция, за да избегнете възпаление на всяко от местата.

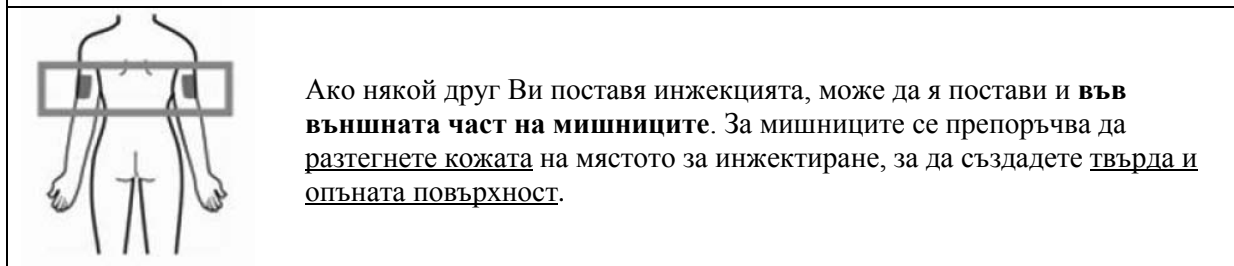
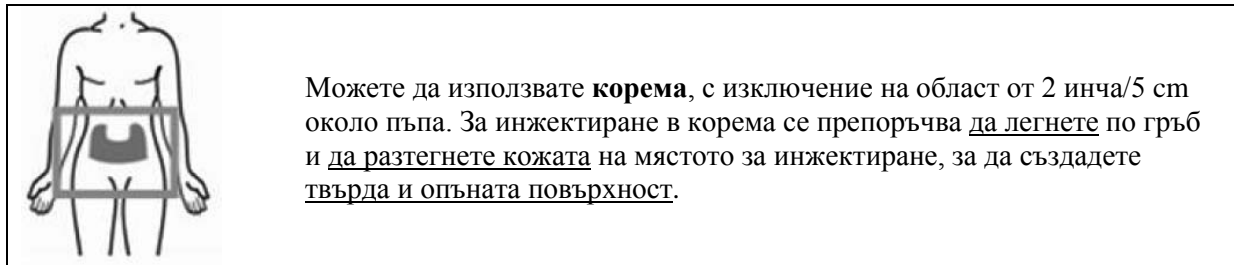
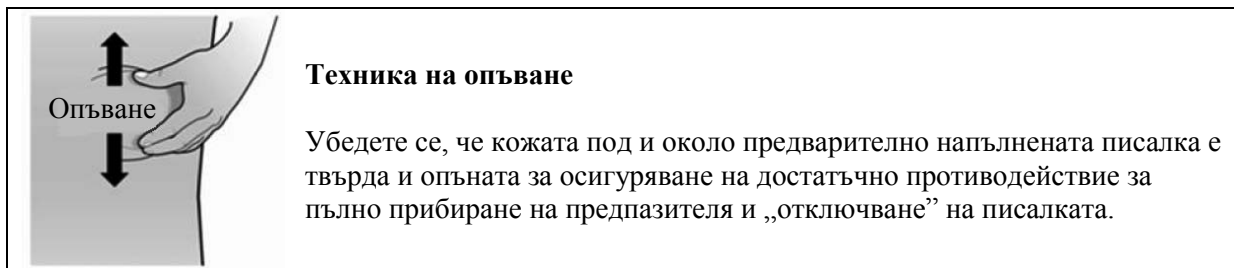
Не инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте области с белези или стрии.

### 2а. Инструкции за предпочитано място за инжектиране



### 2б. Инструкции за редуващи се инжекционни места

Когато се използват редуващи се инжекционни места, особено важно е да се създаде достатъчна изпънатост на повърхността на мястото, за да се завърши успешно инжектирането.



### 3. Подготовка на мястото за инжектиране

За да подготвите областта на кожата, където Aranesp ще бъде инжектиран, почистете мястото за инжектиране с напоен със спирт тампон. **Не пипайте тази област отново, преди да направите инжекцията.**

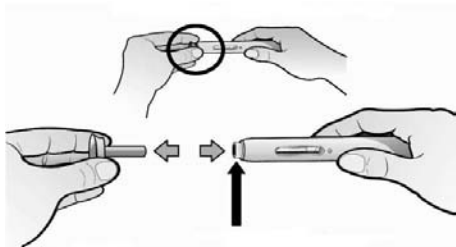
### 7б. Инжектиране на Aranesp с използване на предварително напълнена писалка

1. Когато сте готови да инжектирате, **издърпайте сивата капачка на иглата право напред**, за да избегнете повреждане на иглата вътре в предварително напълнената писалка. **Не завъртайте и не огъвайте сивата капачка на иглата, докато я сваляте. Не се**

опитвайте да поставите сивата капачка на иглата обратно върху предварително напълнената писалка.

Когато свалите сивата капачка на иглата, може да има капка течност в края на иглата, това е нормално.

Издърпайте сивата капачка на иглата

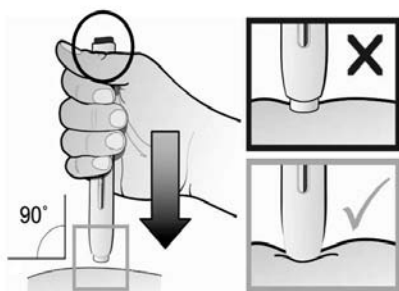


Предпазител

- ∅ **Не** завъртайте сивата капачка на иглата
- ∅ **Не** се опитвайте да поставите обратно капачката върху писалката

- ✓ **Издърпайте** сивата капачка право напред.

2. Не пипайте червения бутон. Притиснете предварително напълнената писалка към кожата, за да отключите предпазителя.



Заклучена с изваден предпазител

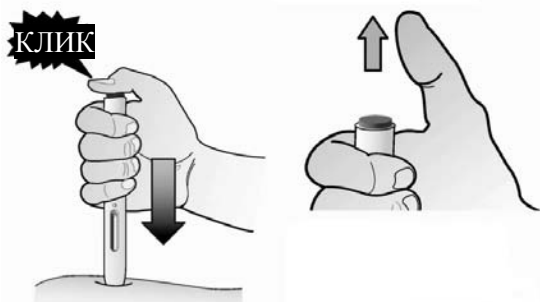
Отключена с напълно прибран предпазител

- ∅ **Не** натискайте червения бутон, докато предпазителят не се прибере напълно.

- ✓ **Задръжте** достатъчно натиска надолу за пълно прибиране на жълтия предпазител и за задържане на червения бутон отключен.
- ✓ **Задръжте** предварително напълнената писалка под прав ъгъл (90°) към мястото на инжектиране.

3. За кратко натиснете и освободете червения бутон.

Освободете бутона



- ✓ **Поддържайте** натиска върху кожата по време на инжектирането

4. Отбройте бавно 15 секунди, за да довършите инжектирането.



Лекарството ще се инжектира автоматично

⊘ **Не** местете предварително напълнената писалка по време на инжектирането.

- ✓ **Изчакайте** да свърши инжектирането преди да освободите натиска.
- ✓ **Вие може да чувате второ щракване „клик”, тъй като червеният бутон изпуква при прибиране.**

5. Проверете прозорчето, за да потвърдите освобождаването на цялата доза.



Спуснат предпазител след употреба.

- ✓ **Проверете** контролното прозорче, за да потвърдите, че е станало жълто.
- ! Ако контролното прозорче не е жълто, трябва да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Може да има слабо кървене на мястото на инжектиране. Вие може да притиснете малко памук или марля върху мястото на инжектиране.

Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с лепенка.

### Запомнете

В случай, че имате някакви проблеми, не се страхувайте да се обърнете към Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

### Изхвърляне на използваните писалки

- НИКОГА не използвайте повторно Aranesp предварително напълнена писалка.
- НИКОГА не поставяйте отново сивата капачка на иглата върху предварително напълнената писалка.
- Използваната предварително напълнена писалка трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Отделно незадължително допълнение към листовката:

ПРЕДНА СТРАНА - Aranesp наръчник преди употреба:

БЪЛГАРСКИ	Aranesp SureClick предварително напълнена писалка - Преди употреба прочетете листовката.			
	<b>Предпочитаното</b> място за инжектиране е предната страна на бедрата	<b>Алтернативни места</b> са корема или външната част на мишниците	<b>Разтегнете кожата</b> на алтернативните места за инжектиране  Опънете Мястото за инжектиране трябва да бъде твърдо и опънато.	Обърнете за стъпките за инжектиране

ЗАДНА СТРАНА - Aranesp наръчник преди употреба:

БЪЛГАРСКИ	<b>①</b> Изтеглете сивата капачка на иглата	<b>②</b> Не пипайте червения бутон. Притиснете писалката към кожата, за да отключите предпазителя	<b>③</b> За кратко натиснете и освободете червения бутон	<b>④</b> Бройте бавно до 15, за да довършите инжектирането	<b>⑤</b> Проверете прозорчето
	∅ Не завъртайте сивата капачка на иглата	✓ Отключена  ✗ Заключена	Клик  Задръжете отключена срещу кожата		✓ Завършено при жълто

## Листовка: информация за потребителя

**Aganesp 10** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 15** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 20** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 30** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 40** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 50** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 60** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 80** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 100** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 130** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 150** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 300** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
**Aganesp 500** микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
дарбепоедин алфа (darbepoetin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aganesp
3. Как да използвате Aganesp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aganesp
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Aganesp и за какво се използва**

Лекуващият лекар Ви е предписал Aganesp (анти-анемично средство) за лечението на Вашата анемия. Анемия означава недостиг на червени кръвни клетки в кръвта, като някои от симптомите са умора, слабост и задух.

Aganesp действа по същия начин като естествения хормон еритропоетин. Еритропоетинът се образува в бъбреците и стимулира костния мозък да произвежда повече червени кръвни клетки. Активното вещество на Aganesp е дарбепоедин алфа, който е произведен чрез генна технология в клетки от яйчник на китайския хамстер (CHO-K1).

### **Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност**

Aganesp се използва за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца. При бъбречна недостатъчност бъбреците не произвеждат необходимото количество от естествения хормон еритропоетин, което често причинява анемия.

Тъй като организмът има нужда от известно време, за да започне да произвежда повече червени кръвни клетки, ще усетите ефект след около четири седмици. Редовният курс на диализа не пречи Aranesp да лекува Вашата анемия.

### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Aranesp се използва за лечение на симптоматична анемия при възрастни онкологични пациенти с немиелоидни образувания, които са подложени на химиотерапия.

Една от основните нежелани реакции на химиотерапията е, че спира костния мозък да произвежда необходимите кръвни клетки. Към края на химиотерапията, особено ако тя е била продължителна, броят на червените кръвни клетки може да намалее и да предизвика анемия.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aranesp**

### **Не използвайте Aranesp:**

- ако сте алергични към дарбепоедин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате диагностицирано високо кръвно налягане, което не се контролира с други лекарства, предписани Ви от Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Aranesp.

Моля съобщете на Вашия лекар ако **страдате** или **сте страдали** от:

- високо кръвно налягане, което се контролира с лекарства, предписани от лекуващия Ви лекар;
- сърповидноклетъчна анемия;
- епилептични пристъпи (припадъци);
- конвулсии (пристъпи или припадъци);
- чернодробно заболяване;
- значимо неповлияване от лекарства, използвани за лечение на анемия;
- алергия спрямо латекс (капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на латекс); или
- хепатит С.

### **Специални предупреждения:**

- Ако имате симптоми, включващи необичайна умора и липса на енергия, това може да означава, че имате чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), която е наблюдавана при пациенти. ЧАЧКК означава, че тялото е спряло или намалило производството на червени кръвни клетки, което причинява тежка анемия. Ако получите тези симптоми, трябва да се обадите на Вашия лекар, който ще определи най-добрия начин за лечение на Вашата анемия.
- Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки. Aranesp е един от тази група продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки, така както човешкият протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точно продукта, който Вие използвате.
- Вашият лекар ще се опита да задържи Вашия хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Вашият лекар ще следи Вашия хемоглобин да не надхвърля определено ниво, тъй като високите концентрации на хемоглобина могат да Ви изложат на риск от проблем със сърцето или кръвоносните съдове и да повишат риска от сърдечен удар (миокарден инфаркт), мозъчен удар (инсулт) и смърт.



- Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност съществува повишен риск от възникване на сериозни проблеми с Вашето сърце или кръвоносни съдове (сърдечно-съдови инциденти), ако Вашият хемоглобин се задържи твърде висок.
- Ако имате симптоми, които включват силно главоболие, сънливост, обърканост, проблеми със зрението, гадене, повръщане или припадъци (гърчове), това може да означава, че имате много високо кръвно налягане. Ако получите тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.
- Ако сте онкологичен пациент, трябва да знаете, че Aganesp може да действа като растежен фактор по отношение на кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателно въздействие върху Вашето раково заболяване. В зависимост от индивидуалното Ви състояние, кръвопреливането може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар.
- Погрешното използване на продукта от здрави хора може да доведе до опасни за живота увреждания на сърцето или кръвоносните съдове.

### **Други лекарства и Aganesp**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Циклоспорин и такролимус (лекарства, които потискат имунната система) могат да бъдат повлияни от количеството на червени кръвни клетки в кръвта Ви. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Aganesp с храна и напитки**

Храната и напитките нямат въздействие върху Aganesp.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Aganesp не е изпитван върху бременни жени. Много е важно да предупредите Вашия лекар, ако:

- сте бременна;
- мислите, че може да сте бременна, или
- планирате да забременеете.

Няма данни дали дарбепоетин алфа се отделя в кърмата. Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Aganesp.

### **Шофиране и работа с машини**

Aganesp не се отразява на способността Ви да шофирате или на работата с машини.

### **Aganesp съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### 3. Как да използвате Aranesp

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След провеждането на кръвни изследвания, Вашият лекар е преценил, че имате нужда от Aranesp, тъй като нивото на Вашия хемоглобин е 10 g/dl или по-малко. Вашият лекар ще Ви каже какво количество и колко често трябва да приемате Aranesp, за да поддържате ниво на хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Това може да е различно в зависимост от това дали сте възрастен или дете.

#### Как да инжектирате Aranesp сами

Вашият лекар може да прецени, че е по-добре Вие сами или този, който се грижи за Вас да инжектирате Aranesp. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви покажат как да правите инжекциите с предварително напълнената спринцовка. Не се опитвайте да си правите инжекциите, ако не сте обучен(а). **Никога не инжектирайте Aranesp интравенозно сами.**

#### Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност

При всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, Aranesp се прилага като еднократна инжекция под кожата (подкожно) или във вената (интравенозно).

За коригиране на Вашата анемия началната доза на Aranesp на килограм телесно тегло ще бъде или:

- 0,75 микрограма веднъж на всеки две седмици или
- 0,45 микрограма веднъж седмично.

При възрастни пациенти, които не са на диализа, може също да се използват 1,5 микрограма/kg веднъж месечно като начална доза.

Всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, след коригиране на анемията ще продължат да получават Aranesp, прилаган като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Ако не сте на диализа, Aranesp може също да се прилага като инжекция веднъж месечно.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи как анемията Ви се влияе от лечението, и при необходимост може да променя дозата веднъж на всеки четири седмици.

След коригиране на анемичното състояние, Вашият лекар ще продължи да контролира кръвната Ви картина и дозата Ви може да бъде допълнително променяна, с цел дългосрочното стабилизиране на анемията. Вашият лекар ще Ви уведоми, ако дозата Ви се променя.

Кръвното Ви налягане също ще бъде системно измервано, особено в началния етап от терапията.

В някои случаи, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се промени начина на инжектиране (или под кожата или във вената). Ако това се промени, Вие ще започнете лечението със същата доза, която се приемали досега, и Вашият лекар ще проследява кръвната Ви картина, за да се увери, че анемията се повлиява правилно.

Ако Вашият лекар прецени да замените Вашата терапия с r-HuEPO (еритропоетин, произведен чрез генна технология) с Aranesp, той ще избере дали трябва да получавате инжекция Aranesp веднъж седмично или веднъж на две седмици. Начинът на инжектиране е същия както при

г-НuEP0, но Вашият лекар ще определи какво количество да приемате и кога, и може да коригира Вашата доза, ако е необходимо.

#### **Ако сте подложени на химиотерапия**

Аганесп се прилага като еднократна инжекция, както веднъж седмично, така и веднъж на три седмици под кожата.

Началната доза Аганесп за терапия на Вашата анемия ще бъде

- 500 микрограма веднъж на всеки три седмици (6,75 микрограма Аганесп на килограм телесно тегло) или
- 2,25 микрограма Аганесп (веднъж седмично) на килограм телесно тегло.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи дали се повлиявате от лечението, и при необходимост може да променя дозата. Лечението Ви ще продължи приблизително четири седмици след края на химиотерапията. Вашият лекар ще Ви каже точно кога да спрете да приемате Аганесп.

В някои случаи Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Аганесп**

Ако приложите повече Аганесп, отколкото трябва, може да имате сериозни проблеми, като например много високо кръвно налягане. Трябва да уведомите Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако това се случи. В случай, че не се чувствате добре, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Аганесп**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

В случай, че забравите да инжектирате доза Аганесп, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Аганесп**

Ако желаете да спрете употребата на Аганесп, трябва първо да обсъдите това с Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции са били изпитани от някои пациенти, приемащи Аганесп:**

#### ***Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Алергични реакции

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Мозъчен удар
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Конвулсии (припадъци и гърчове)

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) – (анемия, необичайна умора, липса на енергия)

#### ***Онкологични пациенти***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Алергични реакции
- Задържане на течност (оток)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Конвулсии (припадъци и гърчове)

#### ***Всички пациенти***

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, които може да включват:
  - Внезапни животозастрашаващи алергични реакции (анафилаксия)
  - Подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднение в преглъщането или дишането (ангиоедем)
  - Недостиг на въздух (алергичен бронхоспазъм)
  - Кожен обрив
  - Копривна треска (уртикария)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Aranesp**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Не използвайте Aranesp, ако се съмнявате, че е бил замразяван.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като предварително напълнената спринцовка е извадена от хладилника и оставена при стайна температура за около 30 минути преди инжектиране, тя трябва да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство ако съдържанието на предварително напълнената спринцовка е мътно или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Aganesp**

- Активното вещество е дарбепоетин алфа, r-HuEPO (еритропоетин, произведен чрез генна технология).  
Предварително напълнената спринцовка съдържа 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 или 500 микрограма дарбепоетин алфа.
- Другите съставки са натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Aganesp и какво съдържа опаковката**

Aganesp е бистър, безцветен или леко перлен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Aganesp е в опаковки от 1 или 4 предварително напълнени спринцовки с автоматичен предпазител на иглата в блистерна опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител:**

#### **Притежател на разрешението за употреба:**

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

#### **Производител:**

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

#### **België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### **Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

#### **България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### **Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (1) 6595 777

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.p.A.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

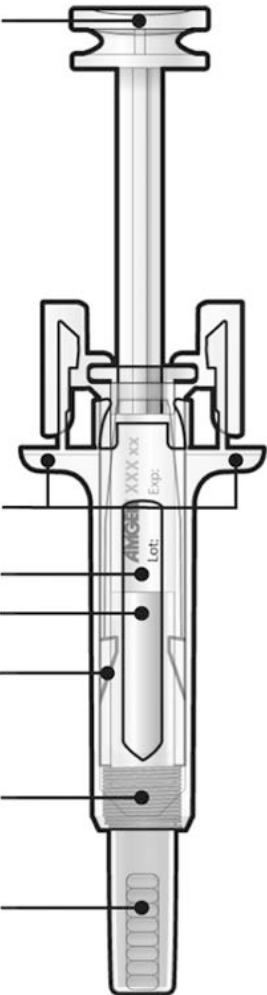
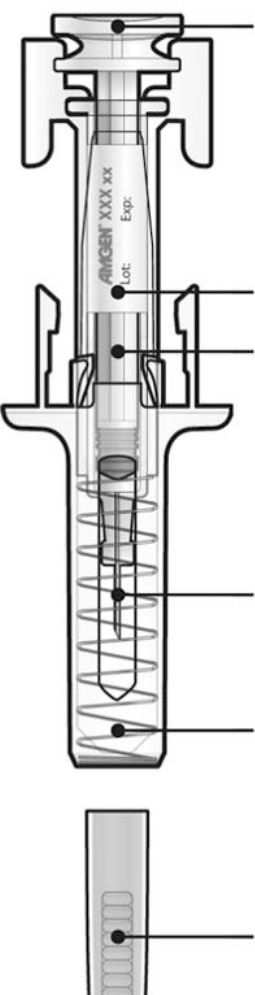
Дата на последно преразглеждане на листовката.

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

## Инструкции за употреба:

Указател на частите	
Преди употреба	След употреба
<p>Бутало</p>  <p>Места за хващане</p> <p>Етикет на спринцовката</p> <p>Тяло на спринцовката</p> <p>Предпазител на спринцовката</p> <p>Пружина за обезопасяване на иглата</p> <p>Поставена сива капачка на иглата</p>	<p>Бутало след употреба</p>  <p>Етикет на спринцовката</p> <p>Тяло на спринцовката след употреба</p> <p>Игла след употреба</p> <p>Пружина за обезопасяване на иглата след употреба</p> <p>Свалена сива капачка на иглата</p>

### Важно

**Прочетете тази важна информация, преди да използвате Aranesp предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата:**

- Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицински специалист.
- Aranesp се прилага като инжекция в тъканта точно под кожата (подкожна инжекция).
- Кажете на Вашия лекар, ако имате алергия към латекс. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа производно на латекс и може да причини тежки алергични реакции.
- ✗ **Не** махайте сивата капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.
- ✗ **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка и се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.
- ✗ **Не** се опитвайте да активирате предварително напълнената спринцовка преди инжектиране.
- ✗ **Не** се опитвайте да махнете прозрачния предпазител от предварително напълнената спринцовка.
- ✗ **Не** се опитвайте да отстраните отлепващия се етикет от тялото на предварително напълнената спринцовка, преди да сте си поставили инжекцията.

Обадете се на Вашия лекар или медицински специалист, ако имате някакви въпроси.

### Стъпка 1: Подготовка

**A** Извадете гнездото с предварително напълнената спринцовка от опаковката и съберете консумативите, които са необходими за Вашата инжекция.

Поставете оригиналната опаковка с неизползваните предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника.

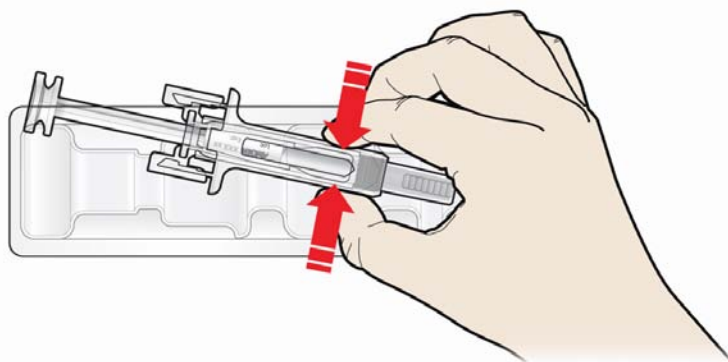
За по-комфортна инжекция оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за около 30 минути преди инжектиране. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

Поставете новата предварително напълнена спринцовка на чиста, добре осветена работна повърхност. Поставете тампони със спирт, памучен тампон или марля, лейкопласт и контейнер за остри отпадъци (не са включени в опаковката).

- ✗ **Не** се опитвайте да затопляте спринцовката с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.
- ✗ **Не** оставяйте предварително напълнената спринцовка изложена на пряка слънчева светлина.
- ✗ **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- **Съхранявайте предварително напълнените спринцовки на място, недостъпно за деца.**



Б Отворете гнездото като отлепите покритието. Хванете предпазителя на предварително напълнената спринцовка, за да я извадите от гнездото.

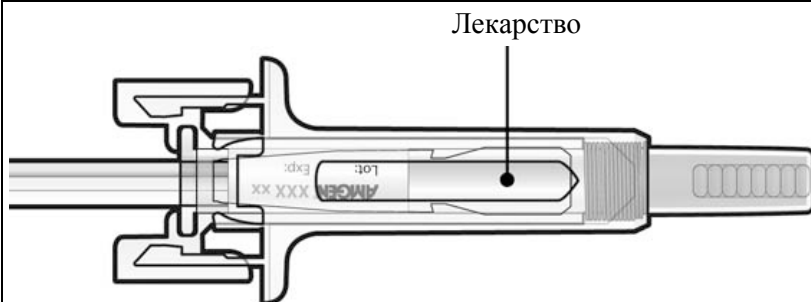


Хванете тук

От съображения за безопасност:

- ✗ Не хващайте буталото.
- ✗ Не хващайте сивата капачка на иглата.

В Проверете лекарството и предварително напълнената спринцовка.

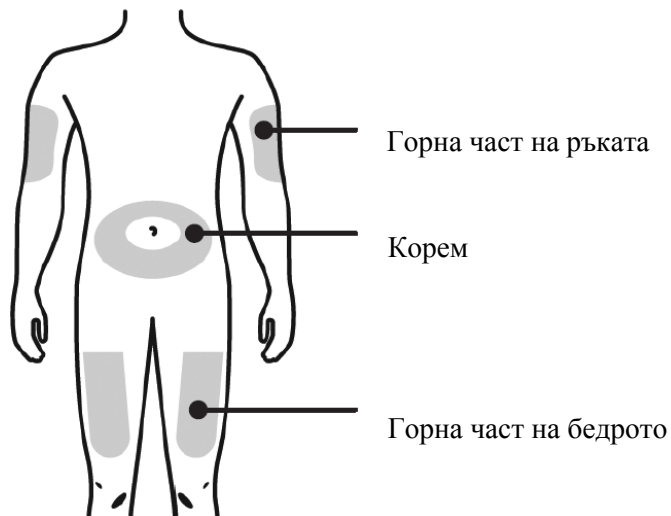


- ✗ Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
  - Лекарството е мътно или има частици в него. То трябва да е бистра и безцветна течност.
  - Някоя част изглежда счупена или повредена.
  - Сивата капачка на иглата липсва или не е здраво прикрепена.
  - Изтекъл е последният ден от посочения месец на срока на годност, отпечатан върху етикета.

При всички случаи се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.

Стъпка 2: Пригответе се

А Измийте старателно ръцете си. Подгответе и почистете мястото на инжектиране.



**Може да използвате:**

- Горната част на бедрото
- Корема, с изключение на областта от 5 см (2 инча) около пъпа
- Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията)

Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.

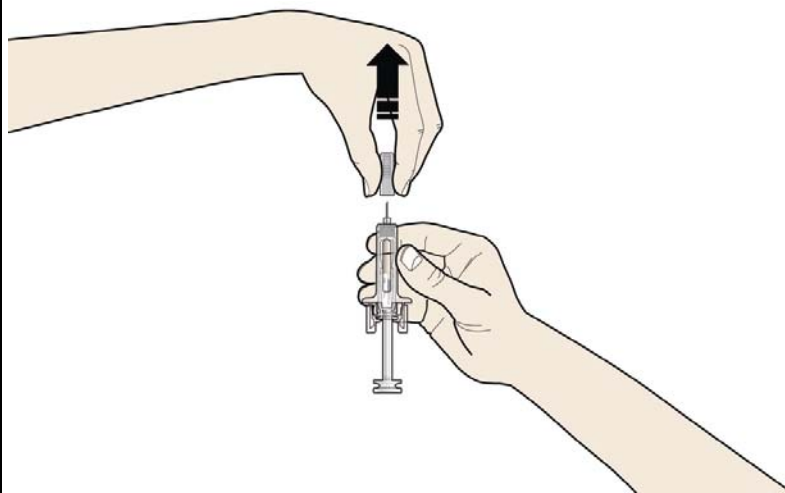
**✘ Не** докосвайте мястото на инжектиране преди поставяне на инжекцията.



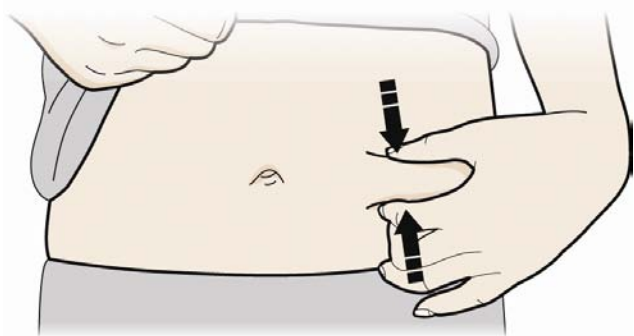
Избирайте различно място всеки път, когато си поставяте инжекцията. Ако трябва да използвате същата област на инжектиране, просто се уверете, че не е на същото място от тази страна, която сте използвали последния път.

**Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.

Б Внимателно издърпайте сивата капачка на иглата на право и далеч от тялото си.



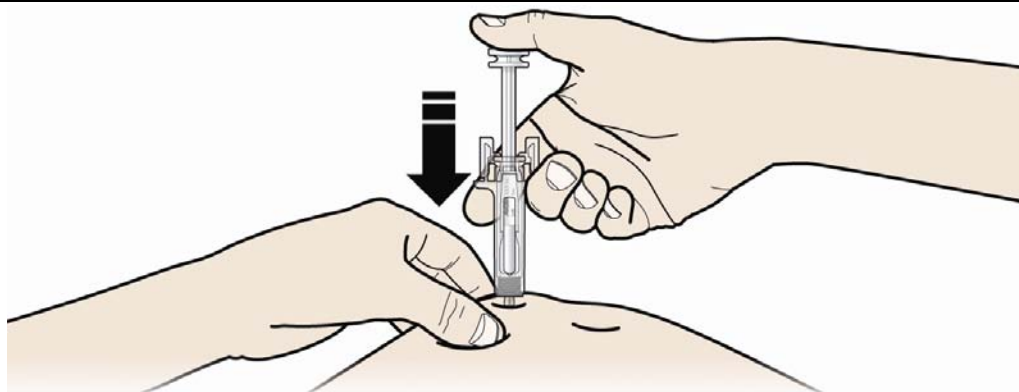
**B** Захванете кожата на мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност.



Важно е да държите кожата захваната при инжектирането.

Стъпка 3: Инжектирайте

**A** Дръжте захванатата кожна гънка. **ВКАРАЙТЕ** иглата в кожата.



Не докосвайте почистената област от кожата.

Б

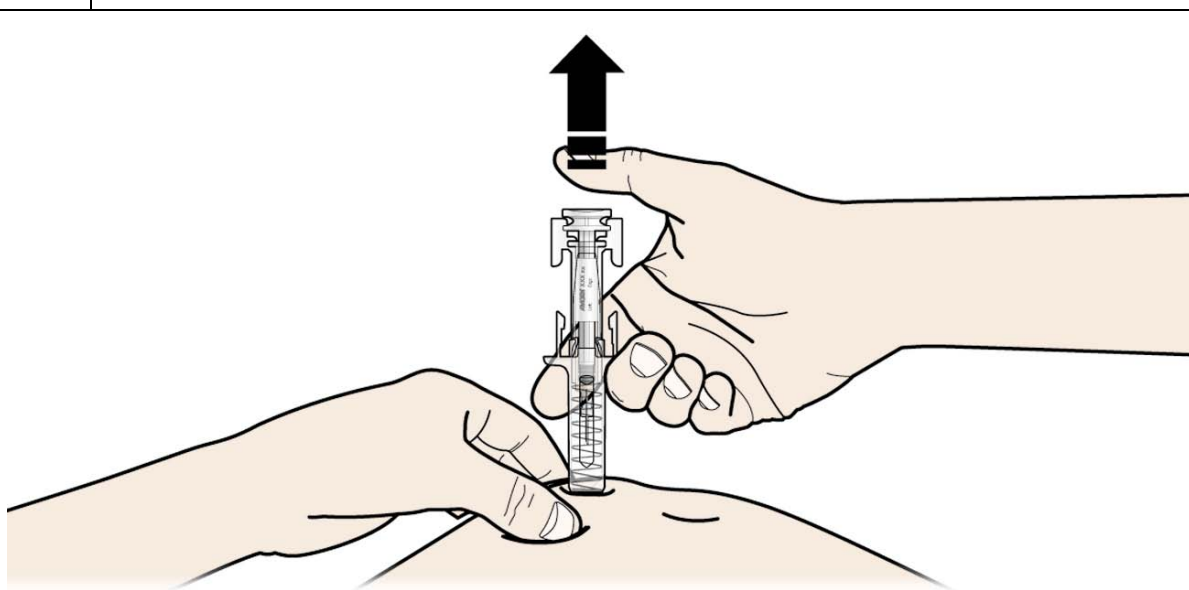
НАТИСНЕТЕ буталото с бавен и постоянен натиск, докато усетите или чуете „щракване”. Натискайте надолу докрай по време на щракването.



Важно е да натискате надолу по време на „щракването”, за да доставите пълната доза.

В

ОТПУСНЕТЕ палеца си. След това ИЗВАДЕТЕ спринцовката от кожата.



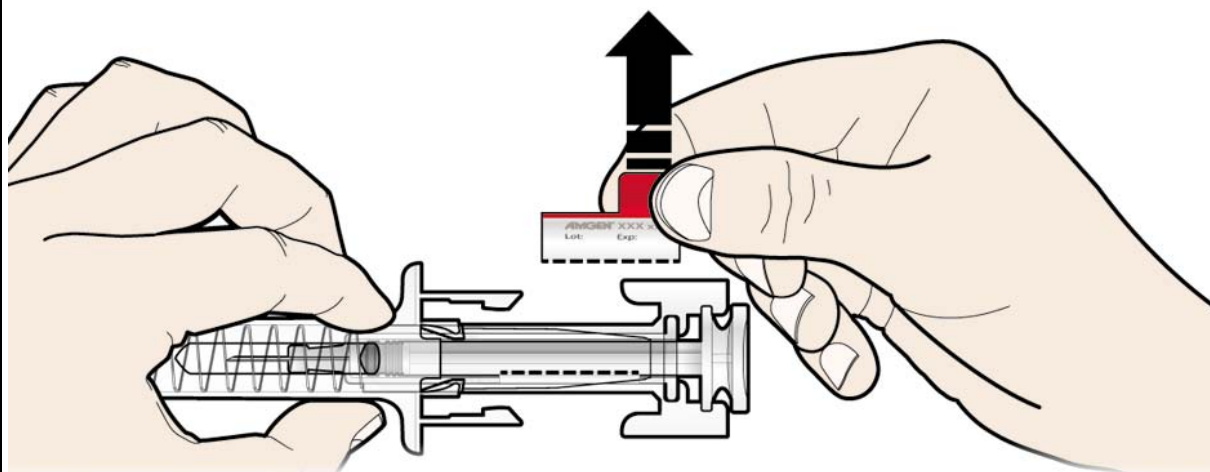
След освобождаване на буталото, предпазителят на предварително напълнената спринцовка безопасно ще покрие инжекционната игла.

✘

Не поставяйте сивата капачка на иглата отново върху използваните предварително напълнени спринцовки.

**Само за медицински специалисти**

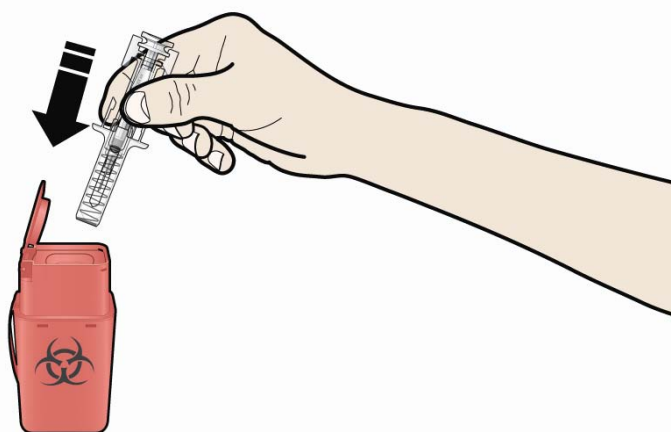
Отстранете и запазете етикета на предварително напълнената спринцовка.



Завъртете буталото, за да преместите етикета в положение, при което може да отстраните етикета на спринцовката.

**Стъпка 4: Завършете**

**А** Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка и другите консумативи в контейнер за остри отпадъци.



Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка и сивата капачка на иглата в контейнер за остри отпадъци. Лекарствата трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Съхранявайте спринцовката и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

- × Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.
- × Не** рециклирайте предварително напълнените спринцовки и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

**Б** Огледайте мястото на инжектиране.

Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.

## Листовка: информация за потребителя

**Aranesp 25** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
**Aranesp 40** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
**Aranesp 60** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
**Aranesp 100** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
**Aranesp 200** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
**Aranesp 300** микрограма инжекционен разтвор във флакон  
дарбепоедин алфа (darbepoetin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aranesp и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aranesp
3. Как да използвате Aranesp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aranesp
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Aranesp и за какво се използва

Лекуващият лекар Ви е предписал Aranesp (анти-анемично средство) за лечението на Вашата анемия. Анемия означава недостиг на червени кръвни клетки в кръвта, като някои от симптомите са умора, слабост и задух.

Aranesp действа по същия начин като естествения хормон еритропоетин. Еритропоетинът се образува в бъбреците и стимулира костния мозък да произвежда повече червени кръвни клетки. Активното вещество на Aranesp е дарбепоедин алфа, който е произведен чрез генна технология в клетки от яйчник на китайския хамстер (CHO-K1).

### Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност

Aranesp се използва за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца. При бъбречна недостатъчност бъбреците не произвеждат необходимото количество от естествения хормон еритропоетин, което често причинява анемия.

Тъй като организмът има нужда от известно време, за да започне да произвежда повече червени кръвни клетки, ще усетите ефект след около четири седмици. Редовният курс на диализа не пречи Aranesp да лекува Вашата анемия.

### Ако сте подложени на химиотерапия

Aranesp се използва за лечение на симптоматична анемия при възрастни онкологични пациенти с немиелоидни образувания, които са подложени на химиотерапия.

Една от основните нежелани реакции на химиотерапията е, че спира костния мозък да произвежда необходимите кръвни клетки. Към края на химиотерапията, особено ако тя е била продължителна, броят на червените кръвни клетки може да намалее и да предизвика анемия.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aranesp**

### **Не използвайте Aranesp:**

- ако сте алергични към дарбепоедин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате диагностицирано високо кръвно налягане, което не се контролира с други лекарства, предписани Ви от Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Aranesp.

Моля съобщете на Вашия лекар ако **страдате** или **сте страдали** от:

- високо кръвно налягане, което се контролира с лекарства, предписани от лекуващия Ви лекар;
- сърповидноклетъчна анемия;
- епилептични пристъпи (припадъци);
- конвулсии (пристъпи или припадъци);
- чернодробно заболяване;
- значимо неповлияване от лекарства, използвани за лечение на анемия;
- хепатит С.

### **Специални предупреждения:**

- Ако имате симптоми, включващи необичайна умора и липса на енергия, това може да означава, че имате чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), която е наблюдавана при пациенти. ЧАЧКК означава, че тялото е спряло или намалило производството на червени кръвни клетки, което причинява тежка анемия. Ако получите тези симптоми, трябва да се обадите на Вашия лекар, който ще определи най-добрия начин за лечение на Вашата анемия.
- Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки. Aranesp е един от тази група продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки, така както човешкият протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист трябва винаги да записва точно продукта, който Ви използвате.
- Вашият лекар ще се опита да задържи Вашия хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Вашият лекар ще следи Вашия хемоглобин да не надхвърля определено ниво, тъй като високите концентрации на хемоглобина могат да Ви изложат на риск от проблем със сърцето или кръвоносните съдове и да повишат риска от сърдечен удар (миокарден инфаркт), мозъчен удар (инсулт) и смърт.
- Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност съществува повишен риск от възникване на сериозни проблеми с Вашето сърце или кръвоносни съдове (сърдечно-съдови инциденти), ако Вашият хемоглобин се задържи твърде висок.
- Ако имате симптоми, които включват силно главоболие, сънливост, обърканост, проблеми със зрението, гадене, повръщане или припадъци (гърчове), това може да означава, че имате много високо кръвно налягане. Ако получите тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.

- Ако сте онкологичен пациент, трябва да знаете, че Aganesp може да действа като растежен фактор по отношение на кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателно въздействие върху Вашето раково заболяване. В зависимост от индивидуалното Ви състояние, кръвопреливането може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар.
- Погрешното използване на продукта от здрави хора може да доведе до опасни за живота увреждания на сърцето или кръвоносните съдове.

### **Други лекарства и Aganesp**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Циклоспорин и такролимус (лекарства, които потискат имунната система) могат да бъдат повлияни от количеството на червени кръвни клетки в кръвта Ви. Важно е да съобщите на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.

### **Aganesp с храна и напитки**

Храната и напитките нямат въздействие върху Aganesp.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Aganesp не е изпитван върху бременни жени. Много е важно да предупредите Вашия лекар, ако:

- сте бременна;
- мислите, че може да сте бременна, или
- планирате да забременеете.

Няма данни дали дарбепоетин алфа се отделя в кърмата. Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Aganesp.

### **Шофиране и работа с машини**

Aganesp не се отразява на способността Ви да шофирате или на работата с машини.

### **Aganesp съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Aganesp**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

След провеждането на кръвни изследвания, Вашият лекар е преценил, че имате нужда от Aganesp, тъй като нивото на Вашия хемоглобин е 10 g/dl или по-малко. Вашият лекар ще Ви каже какво количество и колко често трябва да приемате Aganesp, за да поддържате ниво на хемоглобин между 10 и 12 g/dl. Това може да е различно в зависимост от това дали сте възрастен или дете.

Инжекциите ще Ви бъдат поставяни от медицински персонал.



## **Ако страдате от хронична бъбречна недостатъчност**

При всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, Aranesp се прилага от медицински специалист като еднократна инжекция под кожата (подкожно) или във вената (интравенозно).

За коригиране на Вашата анемия началната доза на Aranesp на килограм телесно тегло ще бъде или:

- 0,75 микрограма веднъж на всеки две седмици или
- 0,45 микрограма веднъж седмично.

При възрастни пациенти, които не са на диализа, може също да се използват 1,5 микрограма/kg веднъж месечно като начална доза.

Всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст  $\geq 11$  години с хронична бъбречна недостатъчност, след коригиране на анемията ще продължат да получават Aranesp, прилаган като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Ако не сте на диализа, Aranesp може също да се прилага като инжекция веднъж месечно.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи как анемията Ви се влияе от лечението, и при необходимост може да променя дозата веднъж на всеки четири седмици.

След коригиране на анемичното състояние, Вашият лекар ще продължи да контролира кръвната Ви картина и дозата Ви може да бъде допълнително променяна, с цел дългосрочното стабилизиране на анемията. Вашият лекар ще Ви уведоми, ако дозата Ви се променя.

Кръвното Ви налягане също ще бъде системно измервано, особено в началния етап от терапията.

В някои случаи, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да се промени начина на инжектиране (или под кожата или във вената). Ако това се промени, Вие ще започнете лечението със същата доза, която се приемали досега, и Вашият лекар ще проследява кръвната Ви картина, за да се увери, че анемията се повлиява правилно.

Ако Вашият лекар прецени да замените Вашата терапия с r- $\text{HuEPO}$  (еритропоетин, произведен чрез генна технология) с Aranesp, той ще избере дали трябва да получавате инжекция Aranesp веднъж седмично или веднъж на две седмици. Начинът на инжектиране е същия както при r- $\text{HuEPO}$ , но Вашият лекар ще определи какво количество да приемате и кога, и може да коригира Вашата доза, ако е необходимо.

## **Ако сте подложени на химиотерапия**

Aranesp се прилага като еднократна инжекция, както веднъж седмично, така и веднъж на три седмици под кожата.

Началната доза Aranesp за терапия на Вашата анемия ще бъде

- 500 микрограма веднъж на всеки три седмици (6,75 микрограма Aranesp на килограм телесно тегло) или
- 2,25 микрограма Aranesp (веднъж седмично) на килограм телесно тегло.

Вашият лекар ще проследява редовно кръвната Ви картина, за да установи дали се повлиявате от лечението, и при необходимост може да променя дозата. Лечението Ви ще продължи приблизително четири седмици след края на химиотерапията. Вашият лекар ще Ви каже точно кога да спрете да приемате Aranesp.

В някои случаи Вашият лекар може да Ви препоръча да приемате добавки с желязо.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Aranesp**

Ако приложите повече Aranesp, отколкото трябва, може да имате сериозни проблеми, като например много високо кръвно налягане. Трябва да уведомите Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако това се случи. В случай, че не се чувствате добре, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Aranesp**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

В случай, че забравите да инжектирате доза Aranesp, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Aranesp**

Ако желаете да спрете употребата на Aranesp, трябва първо да обсъдите това с Вашия лекар.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции са били изпитани от някои пациенти, приемащи Aranesp:**

#### ***Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Алергични реакции

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Мозъчен удар
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Конвулсии (припадъци и гърчове)

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) – (анемия, необичайна умора, липса на енергия)

#### ***Онкологични пациенти***

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Алергични реакции
- Задържане на течност (оток)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане (хипертония)

- Кръвни съсиреци (тромбоза)
- Болка около мястото на инжектиране
- Обрив и/или зачервяване на кожата

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Конвулсии (припадъци и гърчове)

### ***Всички пациенти***

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, които може да включват:
  - Внезапни животозастрашаващи алергични реакции (анафилаксия)
  - Подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, което може да причини затруднение в преглъщането или дишането (ангиоедем)
  - Недостиг на въздух (алергичен бронхоспазъм)
  - Кожен обрив
  - Копривна треска (уртикария)

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Aranesp**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Не използвайте Aranesp, ако се съмнявате, че е бил замразяван.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като флаконът е изваден от хладилника и оставен при стайна температура за около 30 минути преди инжектиране, той трябва да се използва в рамките на 7 дни или да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако съдържанието на флакона е мътно или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Aranesp**

- Активното вещество е дарбепоедин алфа, r-HuEPO (еритропоетин, произведен чрез генна технология).  
Флаконите съдържат 25, 40, 60, 100, 200 или 300 микрограма дарбепоедин алфа.
- Другите съставки са натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции.

## Как изглежда Aganesp и какво съдържа опаковката

Aganesp е бистър, безцветен или леко перлен инжекционен разтвор във флакон.

Aganesp е в опаковки от 1 или 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител:

#### Притежател на разрешението за употреба:

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

#### Производител:

Amgen Technology Ireland (ADL)  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

#### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

#### Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

#### Deutschland

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

#### Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

#### Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

#### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

#### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

#### Malta

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

#### Nederland

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

#### Norge

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

#### Österreich

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: +385 (1) 6595 777

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.p.A.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.