

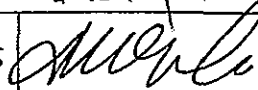
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 12378/09.02.06г.

689/31.01.06

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Аранесп 150 μg разтвор за инжекции в предварително напълнена спринцовка.
 Aranesp 150 micrograms solution for injection in a pre-filled syringe.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 μg darbepoetin alfa в 0.3 ml (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Darbepoetin alfa се произвежда по генна технология от яйцеклетките на китайски хамстер (CHO-K1).

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца над 11-годишна възраст.

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немилоидни злокачествени новообразувания, които са подложени на химиотерапия.

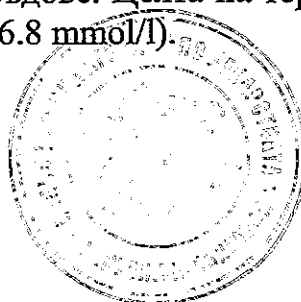
4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Аранесп трябва да бъде предписано от лекар специалист по посочените по-горе заболявания.

Аранесп се разпространява в предварително напълнени спринцовки. Указанията за приложение са представени в точка 6.6.

Лечение на анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Аранесп се прилага подкожно или венозно. Подкожният начин на употреба е подходящ за пациенти, които не са подложени на хемодиализа, за да се избегне пробиване на периферните кръвоносни съдове. Целта на терапията е да се постигнат нива на хемоглобина над 11 g/dl (6.8 mmol/l).



Оптималната концентрация на хемоглобина над 11 g/dl (6.8 mmol/l) трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент. Покачване на хемоглобина повече от 2.0 g/dl (1.25 mmol/l) в рамките на четири седмици, както и нива на хемоглобина по-високи от 14 g/dl (8.7 mmol/l) трябва да се избягват. От клиничните проучвания е констатирано, че различните пациенти се повлияват в различна степен. Въпреки това първоначално трябва да се спазват изброените по-долу препоръки, както при възрастни пациенти, така и при деца и след това дозата да бъде съобразена с клиничните показания. Терапията с Аранесп се разделя на две фази – коригираща и поддържаща фаза:

Коригираща фаза

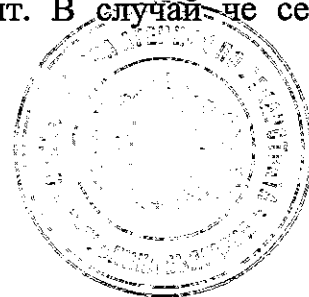
Началната доза при подкожно или венозно приложение е 0,45 µg/kg телесно тегло под формата на еднократна инжекция веднъж седмично. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, начална доза от 0,75 µg/kg може да се прилага подкожно, като еднократна инжекция веднъж на всеки две седмици. В случай на неадекватно увеличение на хемоглобина (по-малко от 1 g/dl (0.6 mmol/l) за четири седмици), дозата се увеличи приблизително с 25%. Увеличаването на дозата не трябва да се прави по-често от веднъж на четири седмици.

В случай, че хемоглобинът се покачи с повече от 2.5 g/dl (1.6 mmol/l) за четири седмици, дозата се намалява с 25% до 50% в зависимост от степента на увеличението. Ако хемоглобинът надхвърли 14 g/dl (8.7 mmol/l), терапията се прекъсва, докато нивото му спадне до 13 g/dl (8.1 mmol/l) и тогава започнете отново терапията с около 25% по-ниска доза от първоначалната. Нивото на хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, докато се стабилизира. След това хемоглобина се измерва периодично.

Поддържаща фаза

В поддържащата фаза Аранесп може да продължи да се прилага като еднократна инжекция веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици. Като алтернатива при пациенти, които не са на диализа, след установяване на оптималната концентрация на хемоглобина с доза, прилагана веднъж на две седмици, Аранесп може да се прилага подкожно веднъж месечно с начална доза, равна на два пъти предходната доза, прилагана веднъж на всеки две седмици. След това дозата трябва да се титрува, колкото е необходимо за поддържане на оптималната концентрация на хемоглобина.

Оптималната концентрация на хемоглобина над 11 g/dl (6.8 mmol/l) трябва да бъде установена за всеки индивидуален пациент. В случай, че се налага



регулиране на дозата, за да се поддържа желаното ниво на хемоглобина, препоръчва се корекцията да е около 25%. Ако хемоглобина надхвърля 14 g/dl (8.7 mmol/l), преустановете лечението, докато нивото му падне под 13 g/dl (8.1 mmol/l), и тогава започнете отново терапията с доза приблизително 25 % по-ниска от предходната.

След всяка корекция на дозата хемоглобина трябва да бъде изследван веднъж на 1-2 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 в начина на приложение, трябва да се запази същата доза и хемоглобина се измерва на всяка една или две седмици, така че да се установи точната доза за поддържане на желаните нива на хемоглобина.

Клиничният опит показва, че пациенти, които са приемали r-НuЕРО два-три пъти седмично, могат да преминат на една седмична доза Аранесп, а онези, които са приемали r-НuЕРО веднъж седмично, могат да преминат на Аранесп на всеки две седмици. Началната доза Аранесп (μg /седмично) може да се определи, като се раздели общата седмична доза r-НuЕРО (IU /седмично) на 200. Поради индивидуалните различия е необходимо определянето на оптималната терапевтична доза за всеки отделен пациент. При заместване на терапията с r-НuЕРО с Аранесп, хемоглобина трябва да се измерва на всеки 1-2 седмици, без да се променя начина на приложение.

Лечение на симптоматична анемия при онкологични пациенти

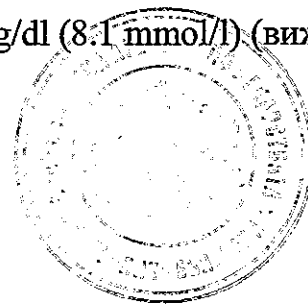
При пациенти с анемия (концентрация на хемоглобина ≤ 11 g/dl (6.8 mmol/l), Аранесп трябва да се прилага подкожно.

Препоръчителната начална доза е 6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, давана веднъж на всеки три седмици. Ако клиничният отговор на пациента (умора, стойности на хемоглобина) е неадекватен след девет седмици, продължаване на терапията може да не е ефективно.

Като алтернатива еднократна седмична доза от 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесно тегло може да се прилага. При пациенти, получаващи Аранесп на седмичен принцип, ако увеличение на хемоглобина е неадекватно (по-малко от 1 g/dl (0.6 mmol/l) след четири седмици), дозата трябва да се удвои. В случай, че хемоглобина продължава да бъде недостатъчен 4 седмици след удвояване на дозата, продължаването на терапията е неефективно.

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

Нивото на хемоглобина не трябва да надвишава 13 g/dl (8.1 mmol/l) (виж 5.1).



След като веднъж е постигната терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Ако е необходимо, може да се направи последващо намаление на дозата, за да се гарантира, че нивото на хемоглобина не надхвърля 13 g/dl.

Ако покачването на хемоглобина е по-високо от 2 g/dl (1.3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50 %.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към darbepoetin alfa, r-HuEPO или някое от помощните вещества.

Недобре контролирана хипертония.

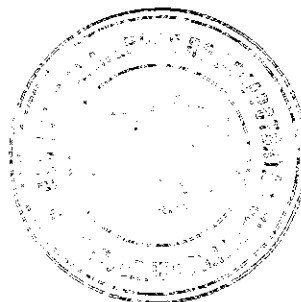
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи положения

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 организма не реагира на лечението с Аранесп, трябва да се потърсят причините за това. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на еритропоетина и трябва да се коригира. Съпровождащите инфекции, възпалителни процеси или травми, окултни кръвоизливи, хемолиза, тежка алуминиева интоксикация, изразени 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 пациента 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 с рекомбинантен еритропоетин, включително и с darbepoetin alfa. Тези антитела показват кръстосана реакция с всички видове еритропоетин и пациенти, при които има съмнение, или са с доказано наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин, не трябва да се подлагат на терапия с darbepoetin alfa (виж раздел 4.8).



Активните заболявания на черния дроб са считани за изключващ критерии за всички проучвания на Аранесп, затова няма налична информация за пациенти с нарушена чернодробна функция. Тъй като през черния дроб минава основния път за елиминиране от организма на Аранесп и г-НuЕРО, Аранесп трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробни заболявания. Аранесп трябва да се прилага внимателно също и при пациенти с епилепсия или със сърповидноклетъчна анемия.

Злоупотребата с Аранесп 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.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Съпътстващо лечение с желязо се препоръчва при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 $\mu\text{g/l}$, или при онези, чиято трансферинова сатурация е под 20%.

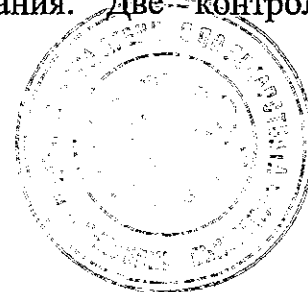
Кръвното налягане на всички пациенти трябва да се проследява особено след започване на терапия с Аранесп. Пациентите трябва да се напътстват за значимостта на придържането към предварително назначената антихипертензивна терапия и ограничението в диетата. В случай че кръвното налягане не се контролира с подходящи за тези случаи методи, хемоглобина може да се намали чрез понижаване или спиране на дозите Аранесп (вж. 4.2). При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично доказано исхемично сърдечно заболяване или конгестивна сърдечна недостатъчност оптималното ниво на хемоглобина трябва да се определи индивидуално. При тези пациенти горна граница трябва да се приеме за 12 g/dl, освен ако остри симптоми (напр. ангина) не налагат друго.

Нивата на калий в серума трябва да се изследват редовно по време на терапията с Аранесп. Покачвания на нивото на калия са отчетени при някои пациенти, приемащи Аранесп, въпреки че директна зависимост не е установена. В случай че се констатира увеличение на нивото на калия, се налага преустановяване на терапията с Аранесп 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 имат възможност да стимулират растежа на някои видове малигнени образувания. Две контролирани



клинични проучвания, при които епоетините са приложени на пациенти с различни тумори, включително тумори на главата и шията и тумор на млечните жлези, са показали необяснимо висока смъртност.

При пациенти със солидни тумори или малигнени лимфопролиферативни формации, ако хемоглобина надхвърли 13 g/dl., дозата трябва да бъде коригирана, като стриктно се следват указанията, описани в т. 4.2, за да се избегне потенциалния риск от тромбоемболични усложнения. Тромбоцитите и нивото на хемоглобин също трябва да се проследяват редовно.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Клиничните резултати, с които разполагаме до този момент, не доказват взаимодействия на Аранесп с други субстанции. Въпреки това не се изключват взаимодействия с лекарства с висок потенциал за свързване с червените кръвни клетки, като cyclosporin, tacrolimus. В случай, че darbepoetin alfa се приема едновременно с някое от тези вещества, следва да се прави редовно изследване на тяхната концентрация и дозата да се съобрази с покачването на хемоглобина.

4.6 Бременност и кърмене

Няма налични клинични данни за влиянието на Аранесп върху бременността. Проучванията с животни не са доказали директно вредно въздействие върху бременността, ембрионално/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Все пак се изисква повишено внимание, когато лекарството се предписва на бременни жени.

Тъй като няма клиничен опит с кърмачки, Аранесп не трябва да се предписва на жени, които кърмят. В случаите, когато терапията с Аранесп е абсолютно необходима, жените трябва да спрат кърменето.

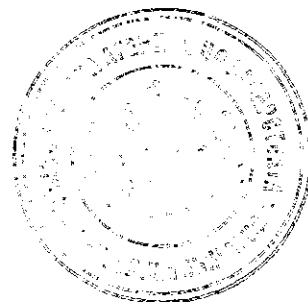
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е наблюдавано въздействие на Аранесп върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Аранесп е определена въз основа на обработените данни за безопасност върху приблизително 1800 пациента с хронична бъбречна недостатъчност, които са лекувани до 24 месеца и около 1200 пациента, които са лекувани в продължение на четири месеца.

Общи положения



Докладвани са редки данни за потенциални сериозни алергични реакции, включително диспнея, кожни обриви и уртикария, причинени от darbeoetin alfa.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните са от контролирани проучвания върху 1578 пациенти, които приемат Аранесп и 591 пациенти, получаващи r-НuЕРО. Процентът на болните, прекъснали

лечението, заради нежелани странични реакции е 2% за Аранесп и 4% за r-НuЕРО.

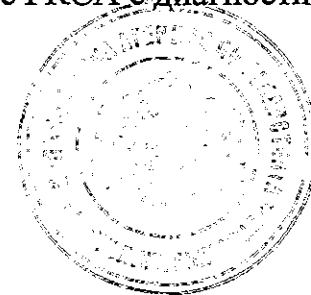
Нежеланите реакции, които съпътстват терапията с Аранесп, включват хипертония и тромбоза на съдовата система. Трябва да отбележим, че според данните за безопасност, нито един от случаите не е свързан с ниво на хемоглобина (< 12 спрямо > 12 g/dl) или степента на качване на хемоглобина (< 1 , 1 до < 2 , 2 до < 3 и ≥ 3 g/dl хемоглобин за период от 4 седмици).

Болка в мястото на инжектиране, дължащи се на терапия с Аранесп, са наблюдавани при подкожно приложение. Това е наблюдавано по-често в сравнение с r-НuЕРО-терапията. Усещането за дискомфорт около мястото на инжектиране обикновено е леко и преминаващо и се наблюдава най-често след първата инжекция.

Честотата на нежеланите реакции, свързани с терапия с Аранесп от контролирани клинични проучвания е следната:

Системи на тялото	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Централна нервна система/Периферна нервна система	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Главоболие
Сърдечно-съдова система	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Хипертония
Съдови нарушения	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Тромбоза на съдовия достъп
Мястото на инжектирането	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Болка в мястото на инжектиране

В изолирани случаи е установено, че неутрализиращите анти-еритропоетинови антитела спомагат аплазията на червените кръвни клетки (PRCA), свързана с терапия с Аранесп. В случай, че PRCA е диагностицирана,



терапията с Аранесп трябва да се прекъсне и пациентите не трябва да се прехвърлят на друг рекомбинантен еритропоетин. (виж раздел 4.4).

Всички останали нежелани събития, свързани с лечението са наблюдавани в не повече от 1% от случаите (необичайни или редки), като цяло те са леки или умерени и съвместими със съпътстващата патология, характерна за тази група пациенти.

Онкологични пациенти

В клиничните проучвания с подкожно приложение на Аранесп случаите с хипертония и сърдечно-съдови нарушения са сравними при пациенти на г-НuEPo или Аранесп с плацебо.

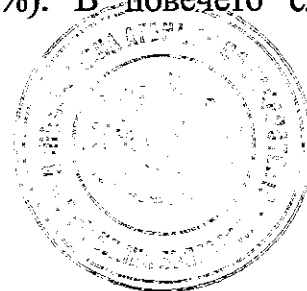
Освен това, тези странични реакции не се свързват нито с нивото на концентрация на хемоглобина (< 13 срещу > 13 g/dl), нито с рязкото му покачване (> 2.0 g/dl за четири седмици). Клиничните проучвания са показали по-висока честота на тромбоемболични процеси, включващи дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия при онкологични пациенти на терапия с Аранесп в сравнение с плацебо пациентите, получавали плацебо.

Обобщено, докладваните нежелани реакции от клинични проучвания с Аранесп върху пациенти, подложени на съпътстваща химиотерапия, са съпоставими с основното заболяване и прилаганата за това химиотерапия.

Случаите на нежелани реакции, свързани с терапия с Аранесп от контролирани клинични проучвания са:

Системи на тялото	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Мускулно-скелетна	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Артралгия
Телесни	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Периферни отоци
Мястото на инжектирането	Чести ($> 1\%$, $\leq 10\%$)	Болка в мястото на инжектиране
Съдови нарушения	Чести ($> 1\%$, $< 10\%$)	Тромбоемболийни реакции

Болката в мястото на инжектиране е най-често наблюдаваното нежелано събитие, свързано с терапията с Аранесп ($< 5\%$). В повечето случаи оплакванията са леки и преходни.



4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на Аранесп е доста широка. Дори при доста високо серумно ниво, не са наблюдавани симптоми на предозиране.

В случай на полицитемия, лечението с Аранесп следва да бъде временно преустановено (вж. 4.2, “Дозировка и начин на приложение”). Ако съществува клинична нужда, може да се приложи и флеботомия.

5. Фармакологични особености

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Anti-anaemic АТС: В03ХА02.

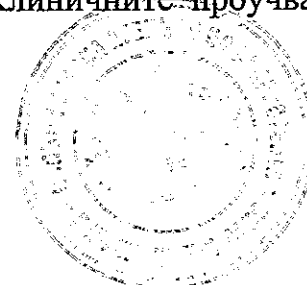
Човешкият еритропоетин е ендегенен гликопротеинов хормон, който е първичен регулатор на еритропоезата чрез специфично взаимодействие с еритропоетиновия рецептор на прекурсорите на еритроцитите в костния мозък. Производството на еритропоетин се осъществява основно и се регулира от бъбреците в отговор 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 еритропоетиновият дефицит и понижената чувствителност на прекурсорите на еритроцитите, към ендегенния еритропоетин значимо влошава анемичното състояние.

Darberoetin alfa стимулира еритропоезата по същия начин, както и ендегенния хормон.

Darberoetin alfa 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, *darberoetin alfa* има по-дълго крайно време за полуелиминиране в сравнение с r-HuEPO, съответно по-продължителна *in vivo* активност. Въпреки молекулните различия *darberoetin alfa* запазва тясно специфичен афинитет към еритропоетиновия рецептор.

Онкологични пациенти, подложени на химиотерапия

В проспективно рандомизирано двойно сляпо 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 darbepoetin alfa има подобна 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.

В рандомизирано двойно сляпо плацебо контролирано клинично проучване върху 344 пациенти с анемия с лимфопролиферативни формации, 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).

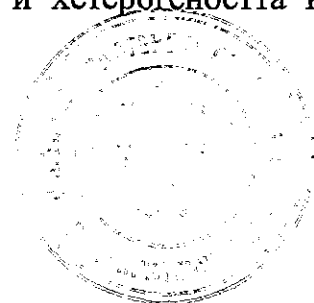
Дългосрочното наблюдение на пациенти, от двете двойно слепи проучвания показват липса на нежелани реакции от страна на darbepoetin alfa върху прогресията на тумора и продължителността на живота.

Епоетините са растежни фактори, които главно стимулират производството на червените кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори могат да се експресират върху повърхността на различни туморни клетки. Няма задоволителна информация затова, дали използването на епоетинови продукти има нежелан ефект върху времето за прогресия на тумора или продължителността на живота.

Две проучвания са изследвали ефекта от епоетините върху продължителността на живот и/или туморната прогресия с по високи нива на хемоглобина.

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване с epoetin alfa при 939 пациенти с метастази на млечната жлеза, лекарството е прилагано, за да се постигне поддържането на нива на хемоглобина между 12 и 14 g/dl. За четири месеца, смъртността, свързана с прогресия на болестта е по-висока (6 % срещу 3 %) при жени, получаващи epoetin alfa. Общата смъртност е значително по-висока в групата на epoetin alfa.

В друго плацебо-контролирано проучване с epoetin beta при 351 пациенти с тумори на главата и шията, изследваното лекарство е прилагано, за да се поддържа ниво на хемоглобина от 14 g/dl при жените и 15 g/dl при мъжете. Продължителността на живот без локализирана прогресия е значително по-кратка при пациенти, получаващи epoetin beta. Резултатите от това проучване са смесени поради непропорционалността между лекуваните групи, особено по отношение на туморната локализацияр пушенето и хетерогеността на изследваната популация.



Като допълнение, няколко други проучвания са показали тенденция в подобряване на продължителността на живот, предполагайки, че епоетин няма нежелан ефект върху туморната прогресия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Благодарение на завишеното му въгледехидратно съдържание, нивото на darbepoetin alfa в кръвта остава над границата на минималната концентрация, необходима за стимулирането на еритропоезата за по-дълго време в сравнение с аналогичната моларна доза от r-HuEPO, което позволява darbepoetin alfa да се прилага по-рядко за постигането на същия биологичен ефект.

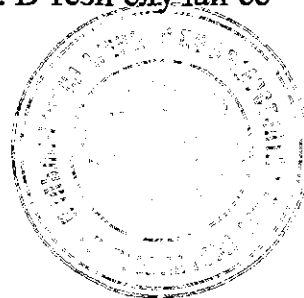
Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на darbepoetin alfa е клинично изследвана при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност при подкожно или венозно приложение. Крайното време на полуелиминиране на darbepoetin alfa е 21 часа (SD 7.5), когато е приложен венозно. Клирънсът на darbepoetin alfa е 1.9 ml/hr/kg (SD 0.56), а обемът на разпространение (V_{ss}) е приблизително равен на плазмения обем (50 ml/kg). Биологичната наличност при подкожен прием е 37%. При месечното приложение на darbepoetin alfa при подкожни дози, вариращи от 0,6 до 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, крайното време за полуелиминиране е 73 часа (SD 24). При клиничните проучвания е наблюдавана минимална кумулация и при двата метода на приложение. Предклиничните изследвания доказват, че бъбречното отделяне е минимално (над 2% от общото) и не влияе върху серумния полуживот.

Данните от 809 пациентана на терапия с Аранесп 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 венозно или подкожно инжектиране.

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 darbepoetin alfa е постигната за 91 часа (SD 19.7). Тези параметри съвпадат с дозолинейната фармакокинетика при много широк обхват на дозирането (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 в следствие на многократен прием през 12 седмици (веднъж седмично или веднъж на две седмици). В тези случаи се



наблюдава очаквано умерено покачване (< 2 пъти) на серумната концентрация в състояние на равновесие и не е наблюдавана неочаквана кумулация при продължителен прием. Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия, лекувани с 6,75 µg/kg darberoetin alfa, прилаган подкожно на всеки три седмици в комбинация с химиотерапия, което позволява пълна оценка на крайното време за полуелиминиране. В това проучване средната стойност за крайното време за полуелиминиране е 74 (SD 27) часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания с Аранесп върху плъхове и кучета показват покачване на хемоглобина, хематокрита, броя на червените кръвни клетки и ретикулоцитите, което съвпада с очаквания фармакологичен ефект. Нежеланите реакции при много високи дози не се различават от обичайните фармакологични реакции при свръхдоза (намаляване на тъканната перфузия, в следствие на нараснал вискозитет на кръвта). Тук спадат и случаите на миелофиброза и хипертрофия на далака, както и на разширяване на QRS комплекса на ЕКГ при кучетата, но не се проявява аритмия, нито промяна на QT интервала.

Аранесп няма генотоксичен потенциал, нито оказва влияние върху пролиферацията на нехематологичните клетки *in vitro* или *in vivo*. Проучванията за хронична тоскичност не са установили туморогенни или митогенни реакции, в която и да е тъкан. Канцерогенният потенциал на darberoetin alfa не е бил обект на дългосрочни изследвания върху животни. Проучванията, проведени върху плъхове и зайци, не доказват клинична значимост на нежелани реакции при бременност, ембрионалното/феталното развитие на плода, раждането или постнаталното развитие. Преминаването през плацентата е минимално. Не е установено влияние върху фертилността.

6. Фармацевтични данни

6.1 Състав на помощните вещества

Sodium phosphate monobasic

Sodium phosphate dibasic

Sodium chloride

Polysorbate 80

Water for injections

6.2 Несъвместимост

Поради липса на клинични проучвания за несъвместимост, Аранесп не трябва да се смесва или прилага като инфузия с други лекарствени продукти.



6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Начин на съхранение

Да се съхранява при температура между 2 °C и 8 °C (в хладилник).

Да не се замразява.

Съхранявайте във външната картонена опаковка, за да предпазите от пряка слънчева светлина.

За целите на амбулаторно лечение, Аранесп може да бъде еднократно изваден от хладилника и оставен на стайна температура (до 25 °C) за не повече от 7 дни.

6.5 Съдържание на опаковката

Опаковката съдържа една или четири предварително напълнени спринцовки от 150 µg Аранесп инжекционен разтвор в 0.3 ml (500 µg/ml).

Спринцовките могат да бъдат с блистерна опаковка (като 1 или 4 спринцовки) или без блистерната опаковка (само като 1 спринцовка).

Спринцовките са направени от стъкло тип 1 с игли от неръждаема стомана размер 27.

Не всички видове крайни опаковки се предлагат за продажба.

6.6 Инструкции за употреба

Аранесп е стерилен, но неконсервиран продукт. Не използвайте повече от една доза с една и съща спринцовка. Остатъчното лекарство в предварително напълнената спринцовка трябва да бъде изхвърлено.

Преди приложение, разтворът на Аранесп трябва да се провери за наличие на видими частици. Да се инжектират само бистри, бледо перлено оцветени разтвори. Не разклащайте. Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура, преди да инжектирате.

Редувайте инжекционните места и поставяйте инжекцията бавно, за да избегнете болки в мястото на инжектиране.

Неизползваният лекарствения продукт, както и всички ненужни отпадъци трябва да бъдат изхвърляни в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061



NL-4817 ZK Breda
Холандия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

EU/1/01/185/019 – 020 EU/1/01/185/042

Bulgaria - № 20050060

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

04.02.2005

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

