

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aranesp[®], 10 mikrograma/0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Aranesp[®], 20 mikrograma/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Aranesp[®], 30 mikrograma/0,3 mL rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Aranesp[®], 60 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: darbepoetin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aranesp 10 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 10 mikrograma darbepoetina alfa u 0,4 mL (25 mikrograma/mL).

Aranesp 20 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 20 mikrograma darbepoetina alfa u 0,5 mL (40 mikrograma/mL).

Aranesp 30 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 30 mikrograma darbepoetina alfa u 0,3 mL (100 mikrograma/mL).

Aranesp 60 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 60 mikrograma darbepoetina alfa u 0,3 mL (200 mikrograma/mL).

Darbepoetin alfa je proizveden genskom tehnologijom u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Aranesp 10 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 1,52 mg natrijuma u 0,4 mL.

Aranesp 20 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 1,90 mg natrijuma u 0,5 mL.

Aranesp 30 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 1,14 mg natrijuma u 0,3 mL.

Aranesp 60 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 1,14 mg natrijuma u 0,3 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje simptomatske anemije koja prati hroničnu insuficijenciju bubrega (CRF) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Lečenje simptomatske anemije kod odraslih onkoloških pacijenata sa nemijeloidnim malignitetima koji primaju hemioterapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Aranesp moraju da započnu lekari sa iskustvom u lečenju prethodno navedenih indikacija.

Doziranje

Lečenje simptomatske anemije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Simptomi anemije i sekvele zavise od uzrasta, pola i sveobuhvatne težine oboljenja; zato je neophodno sagledavanje kliničkog stanja svakog pojedinačnog pacijenta od strane lekara. Lek Aranesp može da se primenjuje supkutano ili intravenski u cilju povećanja koncentracije hemoglobina do najviše 12 g/dL (7,5 mmol/L). Supkutana primena je poželjnija kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi, da bi se izbegla punkcija perifernih vena.

Pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se obezbedila primena najmanje odobrene efektivne doze leka Aranesp kojom se odgovarajuće kontrolišu simptomi anemije i istovremeno održavaju koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dL (7,5 mmol/L). Neophodan je oprez pri povećanju doze leka Aranesp kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na lek Aranesp, treba razmotriti i druge uzroke slabog odgovora (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Zbog intraindividualnih razlika između pacijenata, mogu se povremeno izmeriti individualne koncentracije hemoglobina iznad i ispod željene koncentracije. Variranje koncentracije hemoglobina može se prevazići kontrolisanim doziranjem, uzimajući u obzir ciljnu vrednost hemoglobina od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L). Održavanje koncentracije hemoglobina na vrednosti većoj od 12 g/dL (7,5 mmol/L) mora se izbeći; preporuka za podešavanje odgovarajuće koncentracije hemoglobina u slučajevima kada ona prelazi 12 g/dL (7,5 mmol/L) je navedena u nastavku teksta. Povećanje koncentracije hemoglobina ne bi trebalo da bude veće od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u četvoronedeljnom periodu. Ukoliko se to dogodi, neophodno je odgovarajuće podešavanje doze kako je opisano.

Lečenje primenom leka Aranesp je podeljeno u dve faze, fazu korekcije i fazu održavanja. Data su odvojena uputstva za primenu kod odraslih i u pedijatrijskoj populaciji.

Odrasli sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Faza korekcije

Inicijalna doza, primenjena supkutano ili intravenski, iznosi 0,45 mikrograma/kg telesne mase i daje se jednom nedeljno. Alternativno, kod pacijenata koji nisu na dijalizi, sledeće inicijalne doze se takođe mogu primeniti supkutano kao pojedinačna injekcija: 0,75 mikrograma/kg jednom na svake dve nedelje ili 1,5 mikrograma/kg jednom mesečno. Ukoliko je porast vrednosti hemoglobina nezadovoljavajući (manji od 1 g/dL (0,6 mmol/L) za četiri nedelje), dozu treba povećati za približno 25%. Povećavanje doze ne sme da se vrši češće nego jedanput na svake četiri nedelje.

Ukoliko je porast vrednosti hemoglobina tokom četiri nedelje veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L), dozu treba smanjiti za približno 25%. Ako koncentracija hemoglobina prelazi vrednosti od 12 g/dL (7,5 mmol/L), potrebno je razmotriti smanjenje doze. Ukoliko koncentracija hemoglobina nastavi da raste, doza se mora redukovati za približno 25%. Ukoliko i nakon redukcije doze koncentracija hemoglobin nastavi da raste, primena se mora privremeno obustaviti dok se koncentracija hemoglobina ne počne da smanjuje. Tada se terapija ponovo započinje sa približno 25% manjom dozom od prethodne.

Sve dok se ne stabilizuje, vrednost hemoglobin mora da se meri svake ili svake druge nedelje. Posle toga, merenje vrednosti hemoglobina može da se obavlja na duže vremenske intervale.

Faza održavanja

Kod pacijenata na dijalizi, davanje leka Aranesp može da se nastavi primenom jedne injekcije jednom nedeljno ili jednom na dve nedelje. Kod pacijenata koji su na dijalizi i koji se prebacuju sa doziranja leka Aranesp jednom nedeljno na doziranje jednom svake druge nedelje, treba inicijalno da prime dozu koja je jednaka dvostrukoj prethodnoj dozi, primenjivanoj jednom nedeljno.

Kod pacijenata koji nisu na dijalizi, davanje leka Aranesp može da se nastavi primenom jedne injekcije jednom nedeljno, jednom na dve nedelje ili jednom mesečno. Pacijenti kod kojih je lek Aranesp primenjivan jednom na svake dve nedelje, nakon postizanja ciljne koncentracije hemoglobina, lek Aranesp se zatim može primenjivati supkutano jednom mesečno, davanjem inicijalne doze koja je jednaka dvostrukoj prethodnoj dozi, primenjivanoj na svake dve nedelje.

Doziranje se mora titrirati, shodno potrebi za održavanjem ciljne koncentracije hemoglobina.

Ukoliko je za održavanje koncentracije hemoglobina na željenoj vrednosti neophodno prilagođavanje doze, preporučuje se da se doza smanji ili poveća za približno 25%.

Ako je porast vrednosti hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u toku četiri nedelje treba smanjiti dozu za približno 25% u zavisnosti od brzine rasta. Ako koncentracija hemoglobina prelazi vrednost 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba razmotriti smanjenje doze. Ukoliko koncentracija hemoglobina nastavi da raste, dozu treba smanjiti za približno 25%. Ukoliko i nakon smanjenja doze koncentracija hemoglobina nastavi da raste, primenu leka treba privremeno obustaviti dok se koncentracija hemoglobina ne počne smanjivati. Tada se terapija ponovo inicira dozom koja je približno 25% manja od prethodne.

Posle svakog podešavanja doze ili režima doziranja, vrednost hemoglobina se mora kontrolisati svake ili svake druge nedelje. U toku terapijske faze održavanja, doze se ne smeju menjati češće nego na svake dve nedelje.

Kada se menja način primene leka, mora se davati ista doza, a vrednost hemoglobina se mora kontrolisati jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje, da bi se mogle izvršiti odgovarajuće korekcije doze u cilju održavanja koncentracije hemoglobina na željenu vrednost.

Kliničke studije su pokazale da odrasli pacijenti koji primaju r-HuEPO jednom, dva ili tri puta nedeljno, mogu da pređu na primenu leka Aranesp jednom nedeljno ili jednom na dve nedelje. Inicijalna jednonedeljna doza leka Aranesp (mikrograma/nedeljno) može da se odredi deljenjem ukupne nedeljne doze r-HuEPO (i.j./nedeljno) sa 200. Inicijalna doza za doziranje leka Aranesp svake druge nedelje (mikrograma/svake druge nedelje) može da se odredi deljenjem ukupne kumulativne doze r-HuEPO davane tokom dvonedeljnog perioda sa 200. Titriranje do optimalne terapijske doze je potrebno za svakog pacijenta ponaosob zbog individualne varijabilnosti. Kad se r-HuEPO zamenjuje lekom Aranesp, kontrola vrednosti hemoglobina se mora obavljati svake ili svake druge nedelje i potrebno je koristiti isti način primene.

Pedijatrijska populacija sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Lečenje pedijatrijskih pacijenata mlađih od 1 godine nije ispitano u randomizovanim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1).

Faza korekcije

Kod pacijenata uzrasta od 1 godine i starijih, inicijalna doza, primenjivana supkutano ili intravenski, iznosi 0,45 mikrograma/kg telesne mase i daje se jednom nedeljno. Alternativno, kod pacijenata koji nisu na dijalizi, može se primeniti inicijalna doza od 0,75 mikrograma/kg u obliku supkutane injekcije jednom na svake dve nedelje. Ukoliko je porast hemoglobina nezadovoljavajući (manji od 1 g/dL (0,6 mmol/L) za četiri nedelje), dozu treba povećati za približno 25%. Povećavanje doze ne sme da se vrši češće od jedanput na svake četiri nedelje.

Ukoliko je porast koncentracije hemoglobina tokom četiri nedelje veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L), dozu treba smanjiti za približno 25%, zavisno od brzine rasta. Ako koncentracija hemoglobina prelazi vrednost 12 g/dL (7,5 mmol/L), neophodno je razmotriti smanjenje doze. Ukoliko koncentracija hemoglobina nastavi da raste, dozu treba smanjiti za približno 25%. Ukoliko i nakon redukcije doze koncentracija hemoglobina nastavi sa rastom, primenu leka treba privremeno obustaviti dok se koncentracija hemoglobina ne počne smanjivati. Tada terapiju treba ponovo inicirati dozom koja je približno 25% niža od prethodne.

Sve dok se ne stabilizuje, vrednost hemoglobina mora da se meri svake ili svake druge nedelje. Posle toga, merenje vrednosti hemoglobina može da se obavlja u dužim vremenskim intervalima.

Korekcija anemije kod pedijatrijskih pacijenata, primenom leka Aranesp jednom mesečno nije ispitana.

Faza održavanja

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 godine i starijih, u fazi održavanja, davanje leka Aranesp može da se nastavi primenom jedne injekcije jednom nedeljno ili jednom na dve nedelje. Pacijentima mlađim od 6 godina mogu biti potrebne veće doze za održavanje koncentracije hemoglobina nego pacijentima starijim od 6 godina. Kod pacijenata koji su na dijalizi i koji se prebacuju sa doziranja leka Aranesp jednom nedeljno na doziranje jednom svake druge nedelje, treba inicijalno da prime dozu koja je jednaka dvostrukoj prethodnoj dozi, primenjivanoj jednom nedeljno.

Kod pacijenata uzrasta od 11 godina i starijih koji nisu na dijalizi, kad se primenom doze jednom na svake dve nedelje postigne ciljna koncentracija hemoglobina, lek Aranesp može da se primenjuje supkutano jednom mesečno, davanjem inicijalne doze koja je jednaka dvostrukoj prethodnoj dozi, primenjivanoj na svake dve nedelje.

Klinički podaci su pokazali da se pacijenti koji su primali r-HuEPO dva ili tri puta nedeljno mogu prebaciti na doziranje lekom Aranesp jednom nedeljno, a oni koji su primali r-HuEPO jednom nedeljno mogu se prebaciti na doziranje jednom svake druge nedelje. Inicijalna dečija doza leka Aranesp jednom nedeljno (mikrogrami/nedeljno) može se odrediti deljenjem ukupne nedeljne doze r-HuEPO (i.j./nedeljno) sa 240. Inicijalna doza leka Aranesp jednom svake druge nedelje (mikrogrami/svake druge nedelje) može se odrediti deljenjem ukupne doze r-HuEPO date u periodu od dve nedelje sa 240. Zbog individualnih različitosti, potrebna je titracija do optimalnih terapijskih doza kod svakog pacijenta ponaosob. Kod supstitucije r-HuEPO lekom Aranesp, hemoglobin se mora pratiti svake ili svake druge nedelje i potrebno je sprovoditi isti način primene.

Doziranje se mora titrirati, prema potrebi za održavanje ciljne vrednosti hemoglobina.

Ukoliko je za održavanje koncentracije hemoglobina na željenoj vrednosti neophodno prilagođavanje doze, preporučuje se da se doza prilagođava za približno 25%.

Ukoliko je porast koncentracije hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u toku četiri nedelje treba smanjiti dozu za približno 25% u zavisnosti od brzine rasta. Ako koncentracija hemoglobina prelazi 12 g/dL (7,5 mmol/L), neophodno je razmotriti smanjenje doze. Ukoliko koncentracija hemoglobina nastavi da raste, dozu treba smanjiti za približno 25%. Ukoliko i nakon smanjenja doze koncentracija hemoglobina nastavi da raste, primena leka se mora privremeno obustaviti dok se koncentracija hemoglobina ne počne smanjivati. Tada se terapija ponovo inicira sa približno 25% manjom dozom od prethodne.

Pacijente koji započinju dijalizu tokom terapije lekom Aranesp treba pažljivo pratiti zbog odgovarajuće kontrole koncentracije hemoglobina.

Posle svakog podešavanja doze ili režima doziranja, hemoglobin se mora kontrolisati svake ili svake druge nedelje. U toku terapijske faze održavanja, doze se ne smeju menjati češće nego na svake dve nedelje.

Kada se menja način primene leka, mora se davati ista doza, a vrednost hemoglobina se mora kontrolisati jednom nedeljno ili jednom u dve nedelje, da bi se mogle izvršiti odgovarajuće korekcije doze u cilju održavanja koncentracije hemoglobina na željenoj vrednosti.

Terapija simptomatske anemije uzrokovane hemioterapijom kod onkoloških pacijenata

Pacijentima sa anemijom (npr. koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L), lek Aranesp se mora primeniti supkutano injekcijom u cilju povećanja koncentracije hemoglobina do koncentracije ne veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Simptomi anemije i sekvela mogu da variraju u zavisnosti od uzrasta, pola i težine bolesti; neophodna je procena kliničke slike svakog pacijenta ponaosob od strane lekara.

Zbog intra-individualnih razlika između pacijenata, povremeno se može izmeriti individualna koncentracija hemoglobina iznad i ispod željene vrednosti. Variranje koncentracije hemoglobina može se prevazići kontrolisanim doziranjem, uzimajući u obzir ciljni vrednost hemoglobina od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L). Održavanje koncentracije hemoglobina na vrednosti većoj od 12 g/dL (7,5 mmol/L) mora se izbeći; preporuka za podešavanje odgovarajuće koncentracije hemoglobina u slučajevima kada on prelazi 12 g/dL (7,5 mmol/L) je navedena u nastavku.

Preporučena inicijalna doza je 500 mikrograma (6,75 mikrograma/kg) koja se daje jednom na tri nedelje ili 2,25 mikrograma/kg telesne mase jednom nedeljno. Ukoliko je klinički odgovor pacijenta (iscrpljenost, hemoglobinski odgovor) posle devet nedelja nezadovoljavajući, nastavak terapije neće imati uticaja.

Terapija lekom Aranesp se mora obustaviti približno četiri nedelje posle završetka hemioterapije.

Kad se kod pacijenta individualno postigne cilj terapije, doza se mora smanjiti za 25% do 50% kako bi se osiguralo da se najnižom odobrenom dozom leka Aranesp održava koncentracija hemoglobina na vrednosti kojom se kontrolišu simptomi anemije. Potrebno je razmotriti odgovarajuću titraciju doze od 500 mikrograma.

Pacijenti se moraju pažljivo pratiti, ukoliko je vrednost hemoglobina iznad 12 g/dL (7,5 mmol/L), doza se mora redukovati za približno 25 do 50%. Ukoliko koncentracija hemoglobina pređe vrednost 13 g/dL (8,1 mmol/L) terapiju lekom Aranesp treba privremeno prekinuti. Nakon smanjenja koncentracije hemoglobina na vrednosti 12 g/dL (7,5 mmol/L) ili manju, terapiju treba ponovo inicirati dozama približno 25% manjim od prethodne.

Ukoliko je porast vrednosti hemoglobina u periodu od četiri nedelje veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L), doza se mora redukovati za 25% do 50%.

Način primene

Lek Aranesp može subkutano da primeni pacijent ili osoba koja brine o pacijentu nakon što prođe odgovarajuću obuku od strane lekara, medicinske sestre ili farmaceuta.

Lek Aranesp se primenjuje supkutano ili intravenski prema opisanom načinu primene. Menjajte mesto primene i primenjujte lagano, kako bi se izbegla pojava nelagodnosti na mestu primene.

Lek Aranesp, rastvor za injekciju se nalazi u napunjenom injekcionom špricu, spremnom za primenu. Instrukcije za primenu, rukovanje i odlaganje navedene su u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Slabo kontrolisana hipertenzija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

U cilju poboljšanja praćenja agenasa stimulacije eritropoeze (ASE), zaštićeno ime primenjenog ASE treba biti jasno zabeleženo (ili navedeno) u zdravstvenoj dokumentaciji pacijenta.

Kod svih pacijenata, naročito na početku terapije lekom Aranesp treba pratiti krvni pritisak. Ukoliko je odgovarajućim merama teško kontrolisati krvni pritisak, koncentracija hemoglobina se može redukovati smanjenjem doze ili prestankom primene leka Aranesp (videti odeljak 4.2). Prijavljeni su slučajevi teške hipertenzije, uključujući hipertenzivnu krizu, hipertenzivnu encefalopatiju i konvulzije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su bili na terapiji lekom Aranesp.

U cilju obezbeđenja delotvorne eritropoeze, status gvožđa se mora proveravati kod svih pacijenata neposredno pre i u toku lečenja, jer se može ukazati potreba za dopunskom terapijom gvoždem.

Izostanak odgovora na terapiju lekom Aranesp mora obavezno podstaći ispitivanje uzročnih faktora. Deficijencija gvožđa, folne kiseline ili vitamina B12 smanjuju efikasnost ASE pa se zato mora korigovati. Takođe, eritropoetski odgovor mogu da ugroze interkurentne infekcije, inflamatorne ili traumatske epizode, mikrokrvarenja, hemoliza, teško trovanje aluminijumom, postojeće hematološke bolesti ili fibroza kostne srži. Provera broja retikulocita mora se smatrati sastavnim delom pregleda. Ukoliko su isključeni uobičajeni uzroci izostanka odgovora na terapiju, a pacijent ima retikulocitopeniju, treba izvršiti pregled koštane srži. Ukoliko se pregledom koštane srži utvrdi aplazija crvene krvne loze (PRCA), mora se izvršiti testiranje na anti-eritropoetinska antitela.

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili imati smrtni ishod, prijavljene su u vezi sa terapijom epoetinom. Teži slučajevi su primećeni kod dugodelujućih epoetina. U trenutku propisivanja terapije, pacijente treba upozoriti na znake i simptome reakcija na koži, i pažljivo ih pratiti. Ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah prekinuti sa primenom leka Aranesp i razmotriti drugu terapiju.

Ukoliko je pacijent razvio tešku reakciju na koži kao što je SJS ili TEN usled primene leka Aranesp, terapija ovim lekom ne sme se ponovo uvoditi kod tog pacijenta.

Registrovana je čista aplazija crvene krvne loze izazvana delovanjem neutrališućih anti-eritropoetinskih antitela, u vezi sa primenom ASE uključujući i lek Aranesp. Ovo je pre svega registrovano kod pacijenata sa CRF kod kojih je lek primenjen supkutano. Pokazalo se da ova antitela ukršteno reaguju sa svim eritropoetnim proteinima, a pacijenti za koje se sumnja ili je potvrđeno da imaju neutrališuća antitela na eritropoetin ne bi smeli da prelaze na terapiju lekom Aranesp (videti odeljak 4.8).

U slučaju paradoksalnog smanjenja koncentracije hemoglobina i razvoja teške anemije udružene sa malom koncentracijom retikulocita treba da ukaže na prekid terapije epoetinom i testiranje na postojanje anti-eritropoetin antitela. Zabeleženi su slučajevi kod pacijenata sa hepatitisom C na terapiji sa interferonom i ribavirinom kada se istovremeno daju i epoetini. Nije odobrena primena epoetina u terapiji anemije koja je udružena sa hepatitisom C.

U svim kliničkim studijama izvođenim sa lekom Aranesp, aktivno oboljenje jetre je bilo kriterijum za isključenje iz studija, tako da nema podataka o pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre. Pošto se smatra da je najvažniji put eliminacije darbepoetina alfa i r-HuEPO preko jetre, lek Aranesp treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oboljenjem jetre.

Lek Aranesp se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa anemijom srpastih ćelija.

Pogrešna primena leka Aranesp zdravim osobama može dovesti do značajnog povećanja vrednosti hematokrita što može biti praćeno kardiovaskularnim komplikacijama opasnim po život.

Poklopac igle na napunjenom injekcionom špricu sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa) koji može izazvati teške alergijske reakcije.

Lek Aranesp se mora sa pažnjom primenjivati kod pacijenata sa epilepsijom. Prijavljene su konvulzije kod pacijenata koji su primali Aranesp.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega održavanje koncentracije hemoglobina ne sme da pređe gornju granicu ciljne koncentracije hemoglobina preporučene u odeljku 4.2. U kliničkim studijama primećen je povećani rizik od smrtnog ishoda, ozbiljnih kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih događaja uključujući moždani udar i pojavu tromboze na mestu primene, kada su ASE primenjivani za postizanje ciljne koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Neophodan je oprez pri povećavanju doze leka Aranesp kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, budući da velike ukupne doze epoetina mogu da se povežu sa povećanim rizikom od smrtnosti, ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Kod pacijenata sa lošim odgovorom hemoglobina na epoetin, treba razmotriti dodatne uzroke slabog odgovora (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Kontrolisane kliničke studije nisu pokazale značajne koristi postignute primenom epoetina kada je koncentracija hemoglobina veća od koncentracije potrebne za kontrolu simptoma anemije i izbegavanje transfuzije.

Kod svih pacijenata, kod kojih su vrednosti feritina u serumu manje od 100 mikrograma/L ili kod kojih je zasićenje transferinom ispod 20%, preporučuje se suplementarna terapija gvožđem.

U toku terapije lekom Aranesp mora se redovno pratiti koncentracija kalijuma u serumu. Kod malog broja pacijenata koji su primali lek Aranesp registrovan je porast koncentracije kalijuma, iako uzročno-posledična veza nije utvrđena. Ukoliko se uoči povećana ili rastuća koncentracija kalijuma, treba razmotriti mogućnost da se primena leka Aranesp prekine, sve dok se koncentracija kalijuma ne koriguje.

Pacijenti sa kancerom

Uticao na rast tumora

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimulišu stvaranje crvenih krvnih ćelija. Eritropoetinski receptori mogu da budu prisutni na površini niza različitih tumorskih ćelija. Kao i za sve faktore rasta, i kod epoetina postoji zabrinutost da oni mogu da stimulišu rast tumora.

U nekoliko kontrolisanih studija, epoetini nisu pokazali povećanje preživljavanja ili smanjenje rizika od progresije tumora kod pacijenata sa anemijom uzrokovanom kancerom.

U kontrolisanim kliničkim studijama, upotreba leka Aranesp i ostalih ASE je pokazala:

- skraćnje vremena do progresije tumora kod pacijenata sa uznapredovalim kancerom glave i vrata koji primaju terapiju zračenjem kada su primenjeni za korigovanje koncentracije hemoglobina do vrednosti većih od 14 g/dL (8,7 mmol/L). ASE nisu indikovani za primenu kod ove grupe pacijenata.
- smanjeno ukupno preživljavanje i povećanu smrtnost uzrokovanu progresijom bolesti u četvrtom mesecu kod pacijenata sa metastatskim tumorom dojke koji primaju hemioterapiju kada su primenjeni za postizanje koncentracije hemoglobina od 12 – 14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L).
- povećani rizik od smrtnog ishoda kada su primenjeni za postizanje koncentracije hemoglobina 12 g/dL (7,5 mmol/L) kod pacijenata sa aktivnim malignim oboljenjima koji ne primaju hemioterapiju niti terapiju zračenjem. ASE nisu indikovani za primenu kod ove populacije pacijenata.

Imajući u vidu prethodno navedeno, u nekim kliničkim slučajevima transfuzija krvi treba da bude terapija izbora za lečenje anemije kod pacijenata sa kancerom. Odluka o primeni rekombinantnih eritropoetina treba da bude zasnovana na proceni koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno i treba imati u vidu specifičnu kliničku sliku. Faktori koji se takođe moraju uzeti u obzir prilikom ovog razmatranja su tip tumora i njegova faza; stepen anemije; očekivano vreme preživljavanja; okruženje u kome će pacijent biti tretiran i sklonost pacijenta (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata sa solidnim tumorima ili limfoproliferativnim malignitetima ukoliko vrednost hemoglobina prelazi 12 g/dL (7,5 mmol/L), prilagođavanje doze opisano u odeljku 4.2 mora se striktno poštovati kako bi se potencijalni rizik od tromboembolijskih komplikacija sveo na najmanju meru. Kontrola broja trombocita i koncentracija hemoglobina u redovnim intervalima je obavezna.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dosadašnji rezultati kliničkih studija ne ukazuju na postojanje interakcije darbepoetina alfa sa drugim supstancama. Postoji, ipak, potencijal za interakciju sa supstancama koje se u velikoj meri vezuju za crvene krvne ćelije kao što su npr. ciklosporin i takrolimus. Ako se lek Aranesp daje istovremeno u nekim od ovih terapija, neophodno je praćenje vrednosti tih supstanci u krvi i podešavanje doze proporcionalno rastu vrednosti hemoglobina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih studija o primeni leka Aranesp kod trudnica.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porodaj ili postnatalni razvoj. Nije zabeležen uticaj na plodnost.

Neophodan je oprez pri propisivanju leka Aranesp trudnicama.

Dojenje

Nije poznato da li se lek Aranesp izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojčce. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Aranesp mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Aranesp nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Prepoznate neželjene reakcije povezane sa primenom leka Aranesp su hipertenzija, moždani udar, tromboembolijski događaji, konvulzije, alergijske reakcije, osip/eritem i čista aplazija crvene krvne loze (PRCA); videti odeljak 4.4.

Pojava bola na mestu primene bila je karakteristična za studije u kojima je lek Aranesp bio supkutano primenjen. Nelagodnost na mestu primene je generalno bila blaga, prolaznog karaktera i uglavnom se javljala nakon prve injekcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su prikazane u nastavku prema klasi sistema organa i učestalosti pojave. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Podaci su prikazani odvojeno za CRF pacijente i pacijente sa kancerom, ukazujući na različiti profil neželjenih reakcija u ovim populacijama pacijenata.

Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Prikazani podaci su iz kontrolisanih ispitivanja sprovedenih sa 1357 pacijenata, 766 koji su primali lek Aranesp i 591 pacijenta koji su primali r-HuEPO. U grupi koja je primala lek Aranesp, 83 % je bilo na dijalizi, 17% nije bilo na dijalizi. Moždani udar je identifikovan kao neželjena reakcija u dodatnoj kliničkoj studiji (TREAT, videti odeljak 5.1).

Učestalost neželjenih reakcija je prema podacima iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva sledeća:

Klase organa po MedDRA sistemu	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato*	Čista aplazija crvene krvne loze
Poremećaji imunskog sistema	Veoma često*	Preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema	Često	Moždani udar
	Povremeno*	Konvulzije
Kardiološki poremećaji	Veoma često	Hipertenzija
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Tromboembolijski događaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip/Eritem
	Nepoznata*	SJS/TEN, multiformni eritem, plikovi, ljuštenje kože
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Bol na mestu injekcije
	Nepoznata	Modrice na mestu primene Krvarenje na mestu primene

*videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”

*videti odeljak 4.4

Pacijenti sa kancerom

Neželjene reakcije su određene na osnovu sakupljenih podataka iz sedam randomizovanih, dvostruko slepih, placebo kontrolisanih studija sa lekom Aranesp na ukupno 2112 pacijenata (lek Aranesp 1200, placebo 912).

Pacijenti sa solidnim tumorima (npr. kancer pluća, dojke, debelog creva, jajnika) i limfoidnim malignitetima (npr. limfom, multipni mijelom) bili su uključeni u kliničke studije.

Učestalost neželjenih reakcija je prema podacima iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i post-marketinškog iskustva sledeća:

Klase organa po MedDRA sistemu	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma često*	Preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno*	Konvulzije
Kardiološki poremećaji	Često*	Hipertenzija
Vaskularni poremećaji	Često	Tromboembolijski događaji, uključujući plućnu emboliju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip/Eritem
	Nepoznato*	SJS/TEN, multififormni eritem, plikovi, ljuštenje kože
Opšti poremećaji i reakcija na mestu primene	Veoma često	Edem
	Često	Bol na mestu injekcije
	Nepoznato	Modrice na mestu primene Krvarenje na mestu primene

*videti odeljak „Opis odabranih neželjenih reakcija”

*videti odeljak 4.4

Opis odabranih neželjenih reakcija

Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Moždani udar je prijavljen kao česta neželjena reakcija kod CRF pacijenata u TREAT (videti odeljak 5.1).

U izolovanim slučajevima prijavljena je čista aplazija crvene krvne loze (PRCA) posredovana neutrališućim anti-eritropoetin antitelima uglavnom kod pacijenata sa CRF koji su lek Aranesp primenjivali supkutano. U slučaju dijagnostikovane PRCA, terapija lekom Aranesp se mora prekinuti, a pacijentima se ne sme primeniti ni terapija nekim drugim rekombinantim eritropoetinskim proteinom (videti odeljak 4.4).

Učestalost pojave svih reakcija preosetljivosti je procenjena iz podataka kliničkih studija kao veoma česta kod CRF pacijenata. Postoje izveštaji o ozbiljnim reakcijama preosetljivosti povezanim sa primenom darbepoetinom alfa, uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, alergijski bronhospazam, osip i urtikarija.

Teške neželjene reakcije na koži uključujući *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili imati smrtni ishod, prijavljene su u vezi sa terapijom epoetinom (videti odeljak 4.4).

Prijavljene su konvulzije kod pacijenata koji su primali darbepoetin alfa (videti odeljak 4.4). Učestalost pojave je procenjena iz kliničke studije kao povremeno kod CRF pacijenata.

Pacijenti sa kancerom

U toku postmarketinškog iskustva zabeležena je hipertenzija kod pacijenata sa kancerom (videti odeljak 4.4). Učestalost pojave je procenjena iz podataka kliničkih studija kao česta kod pacijenata sa kancerom i takođe česta u placebo grupama.

U toku postmarketinškog iskustva primećene su reakcije preosetljivosti kod pacijenata sa kancerom. Učestalost pojave svih reakcija preosetljivosti je procenjena iz podataka kliničkih studija kao veoma česta kod pacijenata sa

kancerom. Reakcije preosetljivosti javljale su se veoma često i u placebo grupama. Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti kod pacijenata koji su primali darbepoetin alfa, uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, alergijski bronhospazam, osip i urtikariju.

Teške neželjene reakcije na koži uključujući *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili imati smrtni ishod, prijavljene su u vezi sa terapijom epoetinom (videti odeljak 4.4).

U toku postmarketinškog iskustva prijavljene su konvulzije kod pacijenata koji su primali darbepoetin alfa (videti odeljak 4.4). Učestalost pojave je procenjena iz podataka kliničkih studija kao povremena kod pacijenata sa kancerom. Konvulzije su se često javljale u okviru placebo grupa.

Pedijatrijska populacija sa hroničnom insuficijencijom bubrega

U svim pedijatrijskim studijama kod pacijenata sa CRF nisu zabeležene dodatne neželjene reakcije kod pedijatrijske populacije u poređenju sa onima koje su prethodno zabeležene kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije određena maksimalna količina leka Aranesp koja se bezbedno može primeniti u pojedinačnoj ili ponovljenim dozama. Terapija lekom Aranesp može da dovede do policitemije ukoliko se hemoglobin ne prati pažljivo i doza prilagođava na određeni način. Primećeni su slučajevi teške hipertenzije nakon predoziranja lekom Aranesp (videti odeljak 4.4).

U slučaju policitemije, primenu leka Aranesp treba privremeno obustaviti (videti odeljak 4.2). Ukoliko je klinički indikovano, može se izvršiti flebotomija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antianemici, ostali antianemijski preparati
ATC kod: B03XA02

Mehanizam delovanja

Humani eritropoetin je endogeni hormon, glikoprotein, koji primarnu regulaciju eritropoeze ostvaruje stupanjem u specifičnu interakciju sa eritropoetinskim receptorom na eritroidnim prekursorskim ćelijama u koštanoj srži. Stvaranje eritropoetina se odvija prvenstveno u bubrezima i njima je regulisano, kao odgovor na promene u

oksigenaciji tkiva. Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega produkcija endogenog eritropoetina je smanjena, te je primarni uzrok anemije kod ovih pacijenata nedostatak eritropoetina. Kod pacijenata sa kancerom koji primaju hemoterapiju etiologija anemije je multifaktorijalna. Deficit eritropoetina udružen sa smanjenim odgovorom eritroidnih prekursorskih ćelija na endogeni eritropoetin, u značajnoj meri doprinose nastanku anemije kod ovih pacijenata.

Farmakodinamsko dejstvo

Darbepoetin alfa stimuliše eritropoezu istim mehanizmom kao i endogeni hormon. Darbepoetin alfa poseduje 5 ugljenohidratnih lanaca povezanih N-vezama, dok endogeni hormon i rekombinantni humani eritropoetini (r-HuEPO) imaju po tri lanca. Rezidualni lanci šećera ne razlikuju se molekulski od onih koje poseduje endogeni hormon. Zbog povećanog sadržaja ugljenih hidrata, poluvreme eliminacije darbepoetina alfa je duže od poluvremena eliminacije r-HuEPO, što za posledicu ima veću *in vivo* aktivnost. Nezavisno od navedenih molekulskih izmena, darbepoetin alfa zadržava veoma usku specifičnost za eritropoetinski receptor.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Povećani rizik od smrtnog ishoda i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja primećen je u dve kliničke studije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, prilikom primene ASE za postizanje veće koncentracije hemoglobina u odnosu na primenu radi postizanja manje koncentracije hemoglobina (13,5 g/dL (8,4 mmol/L) u odnosu na 11,3 g/dL (7,1 mmol/L); 14 g/dL (8,7 mmol/L) u odnosu na 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

U randomizovanoj, duplo slepoj korektivnoj studiji (n = 358) poređenjem režima doziranja jednom u dve nedelje i jednom mesečno kod pacijenata sa CRF koji nisu na dijalizi, za korekciju anemije doziranje leka Aranesp jednom mesečno nije bilo inferiorno u odnosu na doziranje svake druge nedelje. Medijana (kvartal 1, kvartal 3) vremena za korigovanje koncentracije hemoglobina ($\geq 10,0$ g/dL i $\geq 1,0$ g/dL povećanje od početka) bilo je 5 nedelja, kako za doziranje jednom u dve nedelje (3, 7 nedelje) tako i za doziranje jedno mesečno (3, 9 nedelje). U toku perioda ispitivanja (nedelje 29-33), srednja (95% CI) nedeljna ekvivalentna doza bila je 0,20 (0,17; 0,24) mikrograma/kg u grupi sa doziranjem jednom u dve nedelje i 0,27 (0,23; 0,32) mikrograma/kg u grupi sa doziranjem jednom mesečno.

U randomiziranoj dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (TREAT) koja je obuhvatala 4038 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, koji nisu na dijalizi, sa dijabetesom tipa 2 i koncentracijom hemoglobina ≤ 11 g/dL, pacijenti su dobijali ili terapiju sa darbepoetinom alfa kako bi se postigla ciljna koncentracija hemoglobina od 13 g/dL ili placebo (uz darbepoetin alfa u slučaju koncentracije hemoglobina manje od 9 g/dL). Studija nije postigla ni primarni ciljni ishod koji bi pokazao smanjenje rizika od smrtnog ishoda bilo kog uzroka, ili kardiovaskularnog morbiditeta (darbepoetin alfa vs placebo HR; 1,05, 95% CI (0,94; 1,17)), niti ciljni ishod koji bi pokazao smanjenje rizika od smrtnog ishoda bilo kog uzroka ili pojave terminalne hronične insuficijencije bubrega (ESRD) (darbepoetin alfa vs placebo; HR 1,06, 95% CI (0,95; 1,19)). Analiza pojedinačnih komponenata u skupu kranjih ishoda pokazala je sledeće HR vrednosti (95% CI): smrtni ishod 1,05 (0,92; 1,21), kongestivna srčana insuficijencija (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarkt miokarda (MI) 0,96 (0,75; 1,23), moždani udar 1,92 (1,38; 2,68), hospitalizacija zbog ishemije miokarda 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Sprovedena je post-hoc analiza objedinjenih podataka iz kliničkih studija ASE kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega (koji su na dijalizi, koji nisu na dijalizi, kod dijabetičara, ili pacijenata koji nemaju dijabetes). Primećena je tendencija ka povećanom riziku od mortaliteta usled bilo kog uzroka, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja povezanih sa većim kumulativnim dozama ASE bez obzira na status dijabetesa ili dijalize (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj kliničkoj studiji sa 114 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 18 godina sa hroničnom bolešću bubrega, koji su bili na dijalizi kao i oni koji nisu, a koji imaju anemiju (hemoglobin < 10,0 g/dL) i nisu bili na terapiji lekovima ASE, pacijenti su dobijali darbepoetin alfa jednom nedeljno (n = 58) ili jednom na svake dve nedelje (n = 56) u svrhu korekcije anemije. Koncentracije hemoglobina su korigovane na ≥ 10 g/dL u > 98% (p < 0,001) pedijatrijskih pacijenata koji su primali darbepoetin alfa jednom nedeljno, i u 84% (p = 0,293) pacijenata koji su lek primali jednom u dve nedelje. Kada je prvi put postignuta vrednost hemoglobina $\geq 10,0$ g/dL, srednja (SD) doza prilagođena telesnoj masi iznosila je 0,48 (0,24) mikrograma/kg (raspon: 0,0 do 1,7 mikrograma/kg) jednom nedeljno, za one pacijente koji su lek primali jednom nedeljno, i 0,76 (0,21) mikrograma/kg (raspon: 0,3 do 1,5 mikrograma/kg) svake dve nedelje, za grupu koja je primala lek jednom na svake dve nedelje.

U kliničkoj studiji sprovedenoj na 124 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 1 do 18 godina sa hroničnom bolešću bubrega koji su bili na dijalizi kao i oni koji nisu, pacijenti koji su bili stabilni na terapiji epoetinom alfa, randomizovani su kako bi primali ili darbepoetin alfa jednom nedeljno (supkutano ili intravenski) prema odnosu konverzije doza od 238:1, ili su nastavili sa terapijom epoetinom alfa u istoj dozi, po istom rasporedu i načinu primene. Primarni ishod efikasnosti [promena vrednosti hemoglobina između početka ispitivanja i perioda procene (nedelja 21-28)] bio je uporediv između dve grupe. Srednja vrednost hemoglobina za r-HuEPO na početku ispitivanja iznosila je 11,1 (SD 0,7) g/dL, a za darbepoetin alfa 11,3 (SD 0,6) g/dL. Srednja vrednost hemoglobina u 28. nedelji za r-HuEPO bila je 11,1 (SD 1,4) g/dL, a za darbepoetin alfa 11,1 (SD 1,1) g/dL.

U jednoj studiji iz evropskog opservacionog registra u koju je bilo uključeno 319 pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (13 (4,1%) pacijenata uzrasta < 1 godine, 83 (26,0%) pacijenata uzrasta 1-< 6 godina, 90 (28,2%) pacijenata uzrasta 6-< 12 godina i 133 (41,7%) pacijenata uzrasta ≥ 12 godina), koji su primali darbepoetin alfa, srednje vrednosti koncentracije hemoglobina, u rasponu između 11,3 i 11,5 g/dL, i srednje vrednosti doze darbepoetina alfa prilagođene telesnoj masi, bile su relativno konstantne (između 2,31 mikrograma/kg mesečno i 2,67 mikrograma/kg mesečno) tokom celog perioda trajanja studije za celu ispitivanu populaciju.

U ovim studijama nisu utvrđene značajne razlike između bezbednosnog profila za pedijatrijske pacijente i prethodno prijavljenog bezbednosnog profila za odrasle pacijente (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa kancerom koji primaju hemioterapiju

U prospektivnom, randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju sa 314 pacijenata sa kancerom pluća koji su primali hemioterapiju na bazi jedinjenja platine, zapaženo je značajno smanjenje potrebe za transfuzijom (p < 0,001).

Kliničke studije su pokazale da darbepoetin alfa ispoljava sličnu delotvornost, bilo da je primenjen u vidu jedne injekcije na svake tri nedelje, jednom na svake dve nedelje ili jednom nedeljno, bez povećanja ukupne terapijske doze.

Bezbednost i efikasnost terapije lekom Aranesp, doziranim na svake tri nedelje, u cilju smanjenja zahteva za transfuzijom cvenih krvnih zrnaca kod pacijenata koji su primali hemioterapiju, procenjivana je u randomizovanoj, dvostruko-slepoj multinacionalnoj studiji. Studija je sprovedena na 705 pacijenata sa anemijom koji su imali ne-mijeloidne malignitete i primali multicikličnu hemioterapiju. Pacijenti su podeljeni tako da primaju lek Aranesp u dozi od 500 mikrograma jednom na svake tri nedelje ili 2,25 mikrograma/kg jednom nedeljno. U obe grupe, doza je smanjena za 40% u odnosu na prethodnu dozu (npr. za prvo smanjenje doze na 300 mikrograma, u grupi koja je primala lek Aranesp jednom na svake tri nedelje i na 1,35 mikrograma/kg u grupi koja je primala lek Aranesp jednom nedeljno) ukoliko se hemoglobin povećavao za više od 1 g/dL u 14-dnevnom periodu. U grupi koja je dozirana jednom na svake tri nedelje, kod 72% pacijenata bilo je potrebno smanjenje doze. U grupi koja je primenjivala Aranesp jednom nedeljno, kod 75% pacijenata je bilo potrebno smanjiti dozu. Ova studija podržava da je doziranje 500 mikrograma jednom na svake tri nedelje uporedivo sa

doziranjem jednom nedeljno, uzimajući u obzir mogućnost da su ispitanici dobili bar jednu transfuziju crvenim krvnim zrnima od pete nedelje do kraja terapije.

Prospektivna, randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana studija koja je obuhvatila 344 anemična pacijenta sa limfoproliferativnim malignitetima na hemioterapiji, pokazala je značajno smanjenje potrebe za transfuzijom, kao i popravljane hemoglobinskog odgovora ($p < 0,001$). Registrovano je i poboljšanje u pogledu iscrpljenosti, mereno skalom za funkcionalnu procenu terapije kancera (*Functional Assessment of Cancer therapy, FACT-fatigue*).

Eritropoetin je faktor rasta koji prvenstveno stimuliše produkciju crvenih krvnih ćelija. Eritropoetinski receptori mogu da budu eksprimirani na površini različitih tumorskih ćelija.

Preživljavanje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih kontrolisanih studija koje su uključivale ukupno 2833 pacijenata, od kojih su četiri bile duplo-slepe placebo-kontrolisane studije, a jedna je bila studija otvorenog tipa. U okviru dve studije ispitivani su pacijenti koji su primali hemioterapiju. Ciljna koncentracija hemoglobina u dve studije je bila > 13 g/dL; u ostale tri studije 12-14 g/dL. U studijama otvorenog tipa nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju pacijenata koji su primali rekombinantni humani eritropoetin i kontrolne grupe. U četiri placebo-kontrolisane studije koeficijent rizika za ukupno preživljavanje bio je u rasponu između 1,25 i 2,47 u korist kontrolne grupe. Ove studije su pokazale stalni neobjašnjivi statistički značajno veći broj smrtnih slučajeva kod pacijenata koji imaju anemiju udruženu sa različitim tumorima, a koji su primali rekombinantni humani eritropoetin, u poređenju sa kontrolnom grupom. Rezultati ukupnog preživljavanja u studijama ne mogu biti odgovarajući objašnjeni razlikama u učestalosti pojave tromboze i sličnih komplikacija između pacijenata koji su primali terapiju rekombinantnog humanog eritropoetina i kontrolne grupe.

Sistematski pregled je takođe urađen kod više od 9000 onkoloških pacijenata koji su bili uključeni u 57 kliničkih studija. Meta-analiza ukupnog preživljavanja pokazuje koeficijent rizika 1,08 u korist kontrolne grupe (95% CI: 0,99; 1,18; 42 ispitivanja i 8167 pacijenata).

Povećani relativni rizik od tromboembolijskih događaja (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ispitivanja i 6769 pacijenata) primećen je kod pacijenata na terapiji sa rekombinantnim humanim eritropoetinom. Postoji dakle stalna potvrda koja ukazuje da može doći do značajnih oštećenja kod onkoloških pacijenata koji su primali rekombinantni humani eritropoetin. Obim u kome se ovi rezultati mogu primeniti u slučajevima primene rekombinantnog humanog eritropoetina kod pacijenata sa kancerom, koji primaju hemioterapiju da bi se postigla koncentracija hemoglobina manja od 13 g/dL, je nepoznat obzirom na mali broj pacijenata sa ovim karakteristikama koji su bili uključeni u procenu rezultata ispitivanja.

Rađena je takođe i analiza podataka dobijenih od više od 13900 pacijenata sa kancerom (hemio-, radio-, hemioradioterapija ili bez terapije) koji su učestvovali u 53 kontrolisane kliničke studije u kojima je primenjivano nekoliko epoetina. Meta-analiza podataka o ukupnom preživljavanju daje procenjeni odnos rizika od 1,06 u korist kontrolne grupe (95% CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13933 pacijenata) i kod pacijenata sa kancerom koji primaju hemioterapiju, ukupni odnos rizika preživljavanja je bio 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10441 pacijent). Meta-analize takođe pokazuju konstantni i značajni porast relativnog rizika od tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa kancerom koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Zbog povećanog sadržaja ugljenih hidrata, nivo darbepoetina alfa u krvotoku ostaje veći od minimalne koncentracije potrebne za stimulaciju eritropoeze i duže od nivoa ekvivalentne molarne doze r-HuEPO, što omogućava da se redom primenom darbepoetina alfa postigne isti biološki odgovor.

Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega

Farmakokinetika darbepoetina alfa posle intravenske i supkutane primene, klinički je ispitana kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega. Poluvreme eliminacije intravenski primenjenog darbepoetina alfa je 21 sat (SD 7,5). Klirens darbepoetina alfa je 1,9 mL/h/kg (SD 0,56), a volumen distribucije (V_{ss}) približno je jednak volumenu plazme (50 mL/kg). Bioraspoloživost je pri supkutanoj primeni 37%. Posle mesec dana supkutane primene darbepoetina, u dozama od 0,6 do 2,1 mikrograma/kg, poluvreme eliminacije je bio 73 sata (SD 24). Duže poluvreme eliminacije darbepoetina alfa kada se daje supkutano u poređenju sa intravenskim davanjem je posledica kinetike supkutane apsorpcije. Tokom oba načina primene u kliničkim ispitivanjima, akumulacija leka je bila minimalna. Pretklinička ispitivanja su pokazala da je renalni klirens minimalan (do 2% ukupnog klirensa) i da ne utiče na poluvreme eliminacije u serumu.

Za potrebe procene doze neophodne za održavanje nivoa hemoglobina, analizirani su podaci iz kliničkih studija sprovedenih u Evropi na 809 pacijenata koji su primali Aranesp; između prosečne nedeljne doze primenjene intravenskom injekcijom i prosečne nedeljne doze primenjene supkutanom injekcijom, nije bilo razlike.

Farmakokinetika darbepoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata (od 2 do 16 godina) sa CRF koji su bili na dijalizi kao i onih koji nisu, je procenjivana za periode uzorkovanja do 2 nedelje (336 sati) nakon primene jedne do dve supkutane ili intravenske doze. Sa istim trajanjem uzorkovanja, primećeni farmakokinetički podaci i populacija farmakokinetičkog modelovanja je pokazala da je farmakokinetika darbepoetina alfa slična kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji boluju od CRF.

U farmakokinetičkoj studiji faze 1, nakon intravenske primene, primećena je razlika od oko 25% između pedijatrijskih i odraslih pacijenata u vrednosti površine ispod krive u vremenu 0 do beskonačno (PIK [0-∞]); međutim, ova razlika je bila manja od dvostrukog opsega PIK (0-∞) zabeleženog kod pedijatrijskih pacijenata. Nakon supkutane primene vrednost PIK (0-∞) je bila slična kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa CRF. Poluvreme eliminacije je takođe bilo slično kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa CRF, nakon intravenske i supkutane primene.

Onkološki pacijenti na hemioterapiji

Posle supkutane primene doze od 2,25 mikrograma/kg kod odraslih onkoloških pacijenata, srednja vrednost maksimalne koncentracije darbepoetina alfa od 10,6 nanograma/mL (SD 5,9), dostiže se za srednje vreme od 91 sat (SD 19,7). Ovi parametri su se uklapali u dozno linearnu farmakokinetiku za širok raspon doza (0,5-8 mikrograma/kg nedeljno i 3-9 mikrograma/kg svake druge nedelje). Farmakokinetički parametri se nisu menjali ni posle višestruke primene doze u periodu preko 12 nedelja (doziranje jednom nedeljno ili na svake dve nedelje). Zabeležen je očekivan, umeren (< 2 puta) porast koncentracije u serumu, nakon postizanja ravnotežnog stanja, ali nije bilo neočekivane akumulacije leka nakon uzastopne primene. Sprovedena je i farmakokinetička studija kod pacijenata sa anemijom kao posledicom hemioterapije, koji su lečeni supkutanom (SC) primenom doze od 6,75 mikrograma/kg darbepoetina alfa svake treće nedelje u kombinaciji sa hemioterapijom; ovo ispitivanje je omogućilo punu karakterizaciju poluvremena eliminacije. U ovom ispitivanju je srednja vrednost (SD) poluvremena eliminacije iznosila 74 sata (SD 27).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U svim ispitivanjima na pacovima i psima, darbepoetin alfa je dovodio do upadljivog porasta hemoglobina, hematokrita, broja crvenih krvnih ćelija i retikulocita, što je odgovaralo očekivanim farmakološkim dejstvima. Smatra se da su sva neželjena dejstva pri primeni veoma velikih doza posledica izraženog farmakološkog dejstva (smanjene perfuzije tkiva zbog povećanja viskoznosti krvi). Ta neželjena dejstva su obuhvatali mijelofibrozu i hipertrofiju slezine, kao i širenje EKG-QRS kompleksa kod pasa, ali nisu zapažene promene srčanog ritma, kao ni uticaj na QT interval.

Darbepoetin alfa nije ispoljio nikakav genotoksični potencijal, kao ni dejstvo na poliferaciju ne-hematoloških ćelija *in vitro* i *in vivo*. U ispitivanjima hronične toksičnosti, ni kod jedne vrste tkiva nisu registrovani

tumorigeni, kao ni neočekivani mitogeni odgovor. Karcinogeni potencijal darbepoetina alfa u dugoročnim ispitivanjima na životinjama nije procenjivan.

Ispitivanja sprovedena na pacovima i kunićima nisu registrovala klinički značajne dokaze o štetnom uticaju leka na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Prelazak kroz placentu bio je minimalan. Plodnost je ostala nepromenjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Natrijum-hlorid;
Polisorbat 80;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

S obzirom na to da ispitivanja inkopatibilnosti nisu vršena, ovaj lek se ne sme mešati niti davati u obliku infuzije sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.
Napunjeni injekcioni špric čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

U slučaju ambulantne primene, lek Aranesp se van prethodno propisanih uslova može čuvati jednokratno najviše 7 dana na sobnoj temperaturi (do 25°C). Jednom kada se injekcioni špric izvadi iz frižidera i dostigne sobnu temperaturu (do 25°C), mora se upotrebiti u toku 7 dana ili odbaciti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Aranesp 10 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od stakla I hidrolitičke grupe sa iglom veličine 27 G od nerđajućeg čelika sa 0,4 mL rastvora za injekciju (25 mikrograma/mL darbepoetin alfa).

Aranesp 20 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od stakla I hidrolitičke grupe sa iglom veličine 27 G od nerđajućeg čelika sa 0,5 mL rastvora za injekciju (40 mikrograma/mL darbepoetin alfa).

Aranesp 30 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od stakla I hidrolitičke grupe sa iglom veličine 27 G od nerđajućeg čelika sa 0,3 mL rastvora za injekciju (100 mikrograma/mL darbepoetin alfa).

Aranesp 60 mikrograma rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od stakla I hidrolitičke grupe sa iglom veličine 27 G od nerđajućeg čelika sa 0,3 mL rastvora za injekciju (200 mikrograma/mL darbepoetin alfa).

Intermedijerno pakovanje je blister u kome se nalazi jedan napunjeni injekcioni špric.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan napunjeni injekcioni špric, bez automatskog štitnika za igle, koji je smešten u blister (intermedijerno pakovanje) i Uputstvo za lek.

Poklopac igle na napunjenom injekcionom špricu sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Videti odeljak 4.4.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Kutija sadrži uputstvo za lek sa svim instrukcijama za upotrebu i rukovanje lekom.

Lek Aranesp je sterilni proizvod, bez konzervansa. Jedan napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednu dozu.

Sva eventualno preostala količina leka u injekcionom špricu mora da se odbaci.

Pre davanja leka Aranesp mora se izvršiti vizuelni pregled rastvora na prisustvo čestica. Jedino rastvori koji su bezbojni, bistri do blago opalescentni, smeju se ubrizgavati. Ne mučkati. Pre ubrizgavanja sadržaja napunjen injekcioni špric treba da postigne sobnu temperaturu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O
Milorada Jovanovića 9
Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Aranesp, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0,4 mL, (10 mikrograma/0,4mL):

515-01-01743-19-001

Aranesp, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0,5 mL, (20 mikrograma /0,5mL):

515-01-01744-19-001

Aranesp, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0,3 mL, (30 mikrograma /0,3mL):

515-01-01745-19-001

Aranesp, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 0,3 mL, (60 mikrograma /0,3mL):

515-01-01746-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.04.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.