

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

Aranesp 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.
Aranesp 200 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 10 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (25 mcg/mL).

Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 15 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,375 mL (40 mcg/mL).

Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 20 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (40 mcg/mL).

Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 30 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (100 mcg/mL).

Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (100 mcg/mL).

Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 50 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (100 mcg/mL).

Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (200 mcg/mL).

Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 80 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (200 mcg/mL).

Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 100 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 130 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,65 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 150 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (500 mcg/mL).
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 300 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,6 mL (500 mcg/mL).
Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 500 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (500 mcg/mL).

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 10 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (25 mcg/mL).
Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 15 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,375 mL (40 mcg/mL).
Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 20 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (40 mcg/mL).
Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 30 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (100 mcg/mL).
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (100 mcg/mL).
Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 50 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (100 mcg/mL).
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 80 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,4 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 100 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,5 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 130 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,65 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 150 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,3 mL (500 mcg/mL).
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 300 microgrammi di darbepoetina alfa in 0,6 mL (500 mcg/mL).
Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 500 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (500 mcg/mL).

Aranesp 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 25 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (25 mcg/mL).
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 40 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (40 mcg/mL).
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 60 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (60 mcg/mL).
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 100 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (100 mcg/mL).
Aranesp 200 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 200 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (200 mcg/mL).
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
Ogni flaconcino contiene 300 microgrammi di darbepoetina alfa in 1 mL (300 mcg/mL).

Darbepoetina alfa è prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preriempita.
Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).
Soluzione iniettabile (iniettabile) in flaconcino.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Aranesp deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate.

Posologia

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. Aranesp deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a non più di 12 g/dL (7,5 mmol/L). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

I pazienti devono essere attentamente monitorati, al fine di ottenere un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose di Aranesp approvata, mantenendo al contempo la concentrazione di emoglobina a valori inferiori o uguali a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deve essere prestata cautela nell'aumento delle dosi di Aranesp nei pazienti con insufficienza renale cronica. Nel caso di pazienti con scarsa risposta emoglobinica ad Aranesp, devono essere prese in considerazione cause alternative della scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dL (6,2 mmol/L) a 12 g/dL (7,5 mmol/L). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L); di seguito sono riportate le linee guida per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà aggiustare la dose.

Il trattamento con Aranesp si articola in due fasi, una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici.

Pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Fase di correzione:

La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 mcg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, possono anche essere somministrate per via sottocutanea come iniezione singola le seguenti dosi iniziali: 0,75 mcg/kg una volta ogni due settimane o 1,5 mcg/kg una volta al mese. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dL (0,6 mmol/L) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L) si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Fase di mantenimento:

Nei pazienti dializzati, è possibile continuare la somministrazione di Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Aranesp una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente.

Nei pazienti non dializzati, si può continuare a somministrare Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane o una volta al mese. Per i pazienti trattati con Aranesp una volta ogni due settimane, dopo aver raggiunto l'obiettivo della concentrazione emoglobinica, Aranesp può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si raccomanda di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO una, due o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Aranesp alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Aranesp (mcg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale di Aranesp da somministrare ogni due settimane (mcg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover modulare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente. Quando si sostituisce r-HuEPO con Aranesp, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Popolazione pediatrica con insufficienza renale cronica

Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici con età inferiore ad 1 anno in studi clinici randomizzati (vedere paragrafo 5.1).

Fase di correzione:

Per pazienti di età ≥ 1 anno, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 mcg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 mcg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dL (0,6 mmol/L) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni quattro settimane.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se l'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere misurata ad intervalli più lunghi.

Nei pazienti pediatrici la correzione dell'anemia utilizzando Aranesp alla frequenza di una volta al mese non è stata studiata.

Fase di mantenimento:

Per pazienti pediatrici di età ≥ 1 anno, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. Pazienti di età < 6 anni potrebbero avere necessità di dosi più elevate per il mantenimento dei livelli di emoglobina rispetto a pazienti di età superiore. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Aranesp una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente.

Nei pazienti non dializzati di età ≥ 11 anni, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Aranesp può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Dati clinici in pazienti pediatriche hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Aranesp, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta alla settimana possono passare ad una somministrazione di Aranesp ogni due settimane. La dose settimanale pediatrica iniziale di Aranesp (mcg/settimana) può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (UI/settimana). La dose iniziale ogni due settimane di Aranesp (mcg/ogni due settimane) può essere calcolata dividendo per 240 la dose cumulativa totale di r-HuEPO somministrata nell'arco di due settimane. Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale. Quando si sostituisce r-HuEPO con Aranesp, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione.

Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo.

Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si raccomanda di modificare la dose del 25% circa.

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in quattro settimane, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%, a seconda della velocità dell'aumento. Se il valore di emoglobina è superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L), si dovrà considerare una riduzione della dose. Se il valore di emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà ridurre la dose di circa il 25%. Nel caso in cui, dopo una riduzione della dose, il valore dell'emoglobina continuasse ad aumentare, si dovrà sospendere temporaneamente la somministrazione fino ad osservare una diminuzione dell'emoglobina, ricominciando quindi la terapia ad una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente.

I pazienti che iniziano la dialisi durante il trattamento con Aranesp devono essere strettamente monitorati per un adeguato controllo dei loro livelli di emoglobina.

Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane.

Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato.

Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti affetti da tumore

Aranesp deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)) al fine di aumentare il valore di emoglobina a non più di 12 g/dL (7,5 mmol/L). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità generale della malattia; è pertanto necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere controllata mediante gestione della dose, tenendo in considerazione il range target di emoglobina, che va da 10 g/dL (6,2 mmol/L) a 12 g/dL (7,5 mmol/L). È necessario evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose in caso di valori di emoglobina superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dose iniziale raccomandata è 500 mcg (6,75 mcg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane oppure di 2,25 mcg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. Se la risposta clinica del paziente (fatigue, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace.

La terapia con Aranesp deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia.

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% per essere certi di utilizzare la più bassa dose di Aranesp approvata per mantenere l'emoglobina a un livello che controlli i sintomi dell'anemia. È necessario considerare un'appropriata titolazione della dose tra 500 mcg, 300 mcg e 150 mcg.

I pazienti devono essere monitorati strettamente, riducendo la dose di circa il 25-50% nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dL (7,5 mmol/L). Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dL (8,1 mmol/L), si dovrà interrompere temporaneamente il trattamento con Aranesp. La terapia dovrà essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) nell'arco di 4 settimane, il dosaggio deve essere ridotto del 25-50%.

Modo di somministrazione

Aranesp può essere somministrato per via sottocutanea dal paziente o da un medico curante dopo essere stato addestrato da un medico, un infermiere o un farmacista.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Aranesp viene somministrato per via sottocutanea o endovenosa come descritto nella posologia. Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione. Aranesp viene fornito pronto all'uso in siringhe preriempite.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Aranesp in una penna preriempita è solo per la somministrazione per via sottocutanea. Alternare i siti di iniezione per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione. Aranesp viene fornito pronto all'uso in una penna preriempita.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Aranesp viene somministrato per via sottocutanea o endovenosa come descritto nella posologia. Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione. Aranesp viene fornito pronto all'uso in un flaconcino.

Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere chiaramente registrato (o riportato) nella cartella del paziente.

La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Aranesp. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di

Aranesp (vedere paragrafo 4.2). Casi di ipertensione grave, che includono crisi ipertensive, encefalopatia ipertensiva, e crisi convulsive, sono stati osservati in pazienti con IRC trattati con Aranesp.

Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.

L'assenza di risposta alla terapia con Aranesp deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli ESA e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti-eritropoietina.

Sono state segnalate reazioni cutanee avverse gravi (SCARs) in associazione con il trattamento con epoetina, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono risultare pericolose per la vita o fatali. Sono stati osservati casi più gravi con epoetine ad azione prolungata.

Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati sui segni e sui sintomi e strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Aranesp deve essere sospeso immediatamente e considerato un trattamento alternativo. Se il paziente ha sviluppato una reazione cutanea grave come una SJS o TEN in seguito all'utilizzo di Aranesp, il trattamento non deve essere risomministrato in questo paziente in alcun modo.

È stata riportata aplasia specifica della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina in associazione alla terapia con ESA, incluso Aranesp. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. È stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con Aranesp (vedere paragrafo 4.8).

Un decremento paradossale dell'emoglobina e l'insorgenza di un'anemia grave associata ad una bassa conta dei reticolociti deve indurre ad una immediata interruzione del trattamento con epoetina ed all'esecuzione del test di ricerca degli anticorpi anti-eritropoietine. Sono stati riportati casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando le epoetine erano utilizzate in concomitanza. Le epoetine non sono approvate nella gestione dell'anemia associata ad epatite C.

Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Aranesp, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poiché si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di darbepoetina alfa e di r-HuEPO, Aranesp deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Aranesp deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme.

L'uso improprio di Aranesp da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita o della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Aranesp deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Aranesp.

Il rischio di eventi vascolari trombotici (TVE) evidenziato deve essere attentamente valutato in rapporto ai benefici derivanti dal trattamento con darbepoetina alfa soprattutto in pazienti con preesistenti fattori di rischio per TVE, inclusi obesità e storia pregressa di TVE (ad esempio, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e accidente cerebrovascolare).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l'emoglobina deve essere mantenuta ad un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi gravi cardiovascolari o cerebrovascolari inclusi ictus e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di ESA tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Deve essere prestata cautela nell'aumento delle dosi di Aranesp nei pazienti con insufficienza renale cronica in quanto elevate dosi cumulative di epoetina possono essere associate ad un aumentato rischio di mortalità, gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Nel caso di pazienti con scarsa risposta emoglobinica alle epoetine, devono essere prese in considerazione cause alternative della scarsa risposta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Si raccomanda una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 mcg/L o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Aranesp. In alcuni pazienti che ricevevano Aranesp sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l'opportunità di interrompere la somministrazione di Aranesp fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c'è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori. In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Aranesp e di altri ESA è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore testa-collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dL (8,7 mmol/L); l'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.
- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con

chemioterapia, nel caso in cui siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L).

- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dL (7,5 mmol/L) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non sottoposti a chemioterapia e radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.
- Un aumento del 9% del rischio di progressione di malattia (PD) o morte è stato osservato in una prima analisi nel gruppo di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC e un aumento del rischio del 15%, che non può essere statisticamente escluso in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico in trattamento chemioterapico, nel caso in cui siano somministrati per il raggiungimento di un range di concentrazione di emoglobina da 10 a 12 g/dL (da 6,2 a 7,5 mmol/L).
- Non inferiorità di darbepoetina alfa rispetto al placebo per quanto riguarda la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione in pazienti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato in trattamento chemioterapico, nel caso in cui siano somministrati per il raggiungimento di un target di emoglobina di 12 g/dL (7,5 mmol/L) (vedere paragrafo 5.1).

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dL (7,5 mmol/L), l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di darbepoetina alfa con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con sostanze che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se Aranesp viene somministrato in concomitanza con uno di questi trattamenti, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'utilizzo di Aranesp in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Non si è osservata alterazione della fertilità.

Deve essere usata cautela nella prescrizione di Aranesp a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Aranesp sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla

terapia con Aranesp tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aranesp non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse identificate associate all'utilizzo di Aranesp sono ipertensione, ictus, eventi tromboembolici, convulsioni, reazioni allergiche, eruzioni cutanee/eritema e aplasia specifica della serie rossa (PRCA); vedere paragrafo 4.4.

Il dolore al sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento in studi nei quali Aranesp veniva somministrato come iniezione sottocutanea. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificava prevalentemente dopo la prima iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle reazioni avverse è sotto riportata secondo la classificazione per sistemi e organi e per classe di frequenza. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I dati vengono presentati separatamente per pazienti con insufficienza renale cronica e pazienti affetti da tumore in modo da riflettere il diverso profilo di reazioni avverse in queste popolazioni.

Pazienti con insufficienza renale cronica

I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1.357 pazienti, 766 trattati con Aranesp e 591 pazienti trattati con r-HuEPO. Nel gruppo Aranesp, l'83% dei pazienti ricevevano una terapia dialitica ed il 17% non erano in dialisi. L'ictus è stato identificato come una reazione avversa in uno studio clinico aggiuntivo (TREAT, vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza di reazioni avverse negli studi clinici controllati e nel corso dell'utilizzo post-marketing è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota ²	Aplasia specifica della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Ipersensibilità ^a
Patologie del sistema nervoso	Comune	Ictus ^b
	Non comune ¹	Convulsioni
Patologie cardiache	Molto comune	Ipertensione
Patologie vascolari	Non comune	Eventi tromboembolici ^c
	Non comune ¹	Trombosi degli accessi vascolari per dialisi ^d
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea/eritema ^e
	Non nota ²	SJS/TEN, eritema multiforme, vesciche, esfoliazione cutanea

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazione avversa
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore nel sito di iniezione
	Non comune ¹	Ecchimosi nel sito di iniezione Emorragia nel sito di iniezione

Fonte: Include 5 studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo (970200, 970235, 980117, 980202 e 980211) fatta eccezione per la reazione avversa ictus che è stata identificata come reazione avversa nello studio TREAT (studio 20010184).

¹ Reazioni avverse identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing. In conformità alle linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Guideline on Summary of Product Characteristics*, revisione 2, settembre 2009), per la determinazione della frequenza delle reazioni avverse identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing è stata adottata la "regola del tre".

² La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

^a Gli eventi di ipersensibilità includono tutti gli eventi compresi nel quesito standardizzato MedDRA (SMQ) ipersensibilità.

^b Gli eventi di ictus includono il Termine Preferito (PT) ictus emorragico, ictus ischemico, accidente cerebrovascolare e ictus in evoluzione.

^c La reazione avversa eventi tromboembolici include il PT embolia arteriosa, tromboflebite, trombosi, trombosi venosa di un arto.

^d La trombosi degli accessi vascolari per dialisi include tutte le reazioni avverse comprese nel quesito MedDRA Amgen (AMQ) trombosi degli accessi vascolari per dialisi.

^e La reazione avversa eruzioni cutanee/eritema include il PT eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea generalizzata, eritema.

Pazienti affetti da tumore

Le reazioni avverse sono state determinate sulla base di dati raccolti da otto studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 4.630 pazienti (2.888 Aranesp, 1.742 placebo). Negli studi clinici erano stati arruolati pazienti con tumori solidi (ad esempio tumore del polmone, della mammella, del colon e dell'ovaio) e neoplasie linfoidi (ad esempio linfoma, mieloma multiplo).

L'incidenza di reazioni avverse negli studi clinici controllati e nel corso dell'utilizzo post-marketing è la seguente:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Incidenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Ipersensibilità ^a
Patologie del sistema nervoso	Non comune ¹	Convulsioni
Patologie cardiache	Comune	Ipertensione
Patologie vascolari	Comune	Eventi tromboembolici ^b , incluse embolie polmonari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea/eritema ^c
	Non nota ²	SJS/TEN, eritema multiforme, vesciche, esfoliazione cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema ^d
	Comune	Dolore nel sito di iniezione ^e
	Non comune ¹	Ecchimosi nel sito di iniezione Emorragia nel sito di iniezione

¹ ADR identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing. In conformità alle linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Guideline on Summary of Product Characteristics*, revisione 2, settembre 2009), per la determinazione della frequenza delle ADR identificate nel corso dell'utilizzo post-marketing è stata adottata la "regola del tre".

² La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Fonte: include 8 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (980291-schema 1 e 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 e 20070782)

^a Gli eventi di ipersensibilità includono tutti gli eventi compresi nell'SMQ ipersensibilità.

^b Le reazioni avverse eventi tromboembolici includono il PT embolia, trombosi, trombosi venosa profonda, trombosi della vena giugulare, trombosi venosa, trombosi arteriosa, trombosi venosa pelvica, embolia periferica, embolia polmonare, nonché trombosi nel dispositivo dal SOC problemi di prodotto.

^c Le reazioni avverse eruzioni cutanee includono i PT eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea papulare, eritema, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea vescicolare, nonché esantema pustoloso dal SOC Infezioni ed Infestazioni.

^d Edema: include i PT edema periferico, edema, edema generalizzato, edema da cardiopatia, edema della faccia.

^e La reazione avversa dolore al sito di iniezione include i PT dolore in sede di iniezione, dolore in sede di somministrazione, dolore in sede di catetere, dolore in sede di infusione e dolore in sede di puntura vasale.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Pazienti con insufficienza renale cronica

Nel TREAT l'ictus è stato riportato come comune nei pazienti con IRC (vedere paragrafo 5.1).

In casi isolati, è stata riportata aplasia specifica della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con Aranesp, prevalentemente in pazienti con IRC trattati per via sottocutanea. Nel caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con Aranesp deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere trattati con un'altra proteina eritropoietica ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati da studi clinici, la frequenza di tutte le reazioni di ipersensibilità è stata definita come molto comune nei pazienti con IRC. Le reazioni di ipersensibilità sono state molto comuni anche nei gruppi trattati con placebo. Nel corso dell'utilizzo post-marketing, ci sono state segnalazioni di gravi reazioni di ipersensibilità associate all'uso di darbepoetina alfa che includono reazione anafilattica, angioedema, broncospasmo allergico, rash cutaneo ed orticaria.

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.4).

Le convulsioni sono state riportate in pazienti che ricevono darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.4). Sulla base dei dati da studi clinici, la frequenza è definita come non comune nei pazienti con IRC.

Nei dati relativi all'utilizzo post-marketing sono stati riportati eventi di trombosi degli accessi vascolari (quali complicazione di accesso vascolare, trombosi di fistola arterovenosa, trombosi dell'innesto, trombosi dello shunt, complicazione in sede di fistola arterovenosa, ecc.) in pazienti con IRC in emodialisi. Sulla base dei dati degli studi clinici, la frequenza è definita come non comune.

Pazienti affetti da tumore

Nel corso dell'utilizzo post-marketing, è stata osservata ipertensione in pazienti affetti da tumore (vedere paragrafo 4.4). Sulla base dei dati da studi clinici, la frequenza è definita come comune nei pazienti affetti da tumore e comune anche nei gruppi trattati con placebo.

Nel corso dell'utilizzo post-marketing, sono state osservate reazioni di ipersensibilità in pazienti affetti da tumore. Sulla base dei dati da studi clinici, la frequenza è definita come molto comune nei pazienti affetti da tumore. Le reazioni di ipersensibilità sono state molto comuni anche nei gruppi trattati con placebo. Ci sono state segnalazioni di reazioni gravi di ipersensibilità associate all'uso di darbepoetina alfa che includono reazione anafilattica, angioedema, broncospasmo allergico, rash cutaneo ed orticaria.

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere pericolose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso dell'utilizzo post-marketing, le convulsioni sono state riportate in pazienti che ricevono darbepoetina alfa (vedere paragrafo 4.4). Sulla base dei dati da studi clinici, la frequenza è definita come non comune nei pazienti affetti da tumore. Le convulsioni sono state comuni nei gruppi trattati con placebo.

Popolazione pediatrica con insufficienza renale cronica

In tutti gli studi clinici pediatrici nell'IRC, non sono state identificate ulteriori reazioni avverse nei pazienti pediatrici rispetto a quelle precedentemente riportate nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stata determinata la quantità massima di Aranesp che può essere somministrata in modo sicuro in dosi singole o multiple. La terapia con Aranesp può dare luogo a policitemia se l'emoglobina non viene attentamente monitorata e la dose non viene aggiustata in modo appropriato. In seguito a sovradosaggio con Aranesp sono stati osservati casi di ipertensione grave (vedere paragrafo 4.4).

In caso di policitemia, Aranesp deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Se clinicamente indicato, può essere praticata una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Preparazioni antianemiche, altre preparazioni antianemiche. Codice ATC: B03XA02.

Meccanismo d'azione

L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tissutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia.

Effetti farmacodinamici

Darbepoetina alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetina alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glucidici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetina alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività *in vivo*. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetina alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con insufficienza renale cronica

In due studi clinici, i pazienti con IRC hanno avuto un maggior rischio di morte e di eventi cardiovascolari seri quando gli ESA sono stati somministrati per raggiungere livelli di emoglobina più elevati rispetto a livelli di emoglobina più bassi (13,5 g/dL (8,4 mmol/L) verso 11,3 g/dL (7,1 mmol/L); 14 g/dL (8,7 mmol/L) verso 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

In uno studio di correzione (n = 358) randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato gli schemi di dosaggio una volta ogni due settimane e una volta al mese, in pazienti con IRC non in dialisi, il dosaggio di darbepoetina alfa una volta al mese è risultato nella correzione dell'anemia non inferiore rispetto al dosaggio una volta ogni due settimane. Il tempo mediano (quartile 1, quartile 3) per raggiungere la correzione dell'emoglobina ($\geq 10,0$ g/dL e aumento $\geq 1,0$ g/dL rispetto al basale) è stato di 5 settimane sia per la somministrazione una volta ogni due settimane (3, 7 settimane) che per la somministrazione una volta al mese (3, 9 settimane). Durante il periodo di valutazione (settimana 29 - 33), la dose media equivalente settimanale (IC al 95%) è stata di 0,20 (0,17 - 0,24) mcg/kg nel braccio una volta ogni due settimane e di 0,27 (0,23 - 0,32) mcg/kg nel braccio una volta al mese.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (TREAT) di 4.038 pazienti con IRC non in dialisi con diabete di tipo 2 e con livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o il trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere i livelli target di emoglobina di 13 g/dL oppure il placebo (con trattamento di recupero con darbepoetina alfa a livelli di emoglobina inferiori a 9 g/dL). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause o morbilità cardiovascolare (darbepoetina alfa verso placebo; HR 1,05, IC al 95% (0,94-1,17)), o mortalità per tutte le cause o nefropatia terminale (ESRD) (darbepoetina alfa verso placebo; HR 1,06, IC al 95% (0,95-1,19)). Un'analisi dei componenti individuali dell'end point composito ha mostrato il seguente HR (IC al 95%): morte 1,05 (0,92-1,21), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) 0,89 (0,74-1,08), infarto del miocardio (IM) 0,96 (0,75-1,23), ictus 1,92 (1,38-2,68), ospedalizzazione per ischemia del miocardio 0,84 (0,55-1,27), ESRD 1,02 (0,87-1,18).

Sono state effettuate analisi raggruppate post-hoc di studi clinici con ESA in pazienti con insufficienza renale cronica (in dialisi, non in dialisi, diabetici, non diabetici). È stata osservata una tendenza all'aumento di rischio stimato di mortalità per tutte le cause, eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associati a più elevate dosi cumulative di ESA, indipendentemente dallo stato di diabete o di dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, 114 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 18 anni con malattia renale cronica, dializzati o non dializzati, che erano anemici (emoglobina $< 10,0$ g/dL) e non trattati con un ESA, sono stati trattati con darbepoetina alfa a frequenza settimanale (n = 58) o una volta ogni due settimane (n = 56) per la correzione dell'anemia. Le concentrazioni di emoglobina sono state corrette a valori ≥ 10 g/dL in più del 98% (p < 0,001) dei pazienti pediatriche a cui era stata somministrata darbepoetina alfa una volta alla settimana e nell'84% (p = 0,293) dei pazienti pediatriche a cui era stata somministrata darbepoetina alfa una volta ogni due settimane. Al primo raggiungimento di una concentrazione di emoglobina $\geq 10,0$ g/dL, la media (DS) della dose aggiustata per il peso era 0,48 (0,24) mcg/kg/settimana (range: 0,0-1,7 mcg/kg) nel gruppo trattato una volta alla settimana e 0,76 (0,21) mcg/kg/2 settimane (range: 0,3-1,5 mcg/kg) nel gruppo trattato ogni due settimane.

In uno studio clinico su 124 pazienti pediatriche con malattia renale cronica dializzati o non dializzati, di età compresa tra 1 e 18 anni, i pazienti che erano stabili con epoetina alfa sono stati randomizzati per ricevere darbepoetina alfa somministrata una volta alla settimana (per via sottocutanea o endovenosa) utilizzando un tasso di conversione della dose di 238:1, oppure continuare con la terapia di epoetina alfa alla stessa dose, schema e via di somministrazione. L'endpoint primario di efficacia [modifica dei livelli di emoglobina tra il valore basale e il periodo di valutazione (settimana 21-28)]

era simile tra i due gruppi. I livelli medi di emoglobina per r-HuEPO e darbepoetina alfa al basale erano 11,1 (DS 0,7) g/dL e 11,3 (DS 0,6) g/dL, rispettivamente. I livelli medi di emoglobina alla settimana 28 per r-HuEPO e darbepoetina alfa erano 11,1 (DS 1,4) g/dL e 11,1 (DS 1,1) g/dL, rispettivamente.

In uno studio europeo osservazionale di registro che ha arruolato 319 pazienti pediatriche con malattia renale cronica (13 (4,1%) pazienti di età < 1 anno, 83 (26,0%) pazienti di età compresa tra 1 e < 6 anni, 90 (28,2%) pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni, 133 (41,7%) pazienti di età ≥ 12 anni) che assumevano darbepoetina alfa, la concentrazione media di emoglobina con range tra 11,3 e 11,5 g/dL e la media delle dosi di darbepoetina alfa aggiustate per il peso sono rimaste relativamente costanti (tra 2,31 mcg/kg al mese e 2,67 mcg/kg al mese) per tutto il periodo dello studio e per tutta la popolazione in studio.

In questi studi, non sono state identificate differenze significative tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatriche e quello riportato precedentemente per i pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

EPO-ANE-3010 è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, condotto su 2.098 donne anemiche affette da carcinoma mammario metastatico, che avevano ricevuto una prima o seconda linea di chemioterapia. Si è trattato di uno studio di non inferiorità disegnato per escludere un aumento del 15% del rischio di progressione tumorale o morte associato al trattamento con epoetina alfa in associazione allo standard di cura (SOC) rispetto al trattamento con solo SOC. Al momento del cutoff dei dati clinici, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana rispetto alla valutazione dello sperimentatore è stata di 7,4 mesi in ciascun braccio (HR 1,09, IC al 95%: 0,99, 1,20), risultato che indica che l'obiettivo dello studio non è stato soddisfatto. Il numero di pazienti che hanno ricevuto trasfusioni di globuli rossi era significativamente inferiore nel braccio di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC (5,8% verso 11,4%); tuttavia, il numero di pazienti che hanno manifestato eventi vascolari trombotici era significativamente maggiore nel braccio di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC (2,8% verso 1,4%). Nell'analisi finale, sono state segnalate 1.653 morti. La sopravvivenza globale mediana nel gruppo di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC è stata di 17,8 mesi rispetto ai 18,0 mesi nel gruppo di trattamento con solo SOC (HR 1,07, IC al 95%: 0,97, 1,18). La mediana del tempo di progressione (TTP) sulla base della progressione di malattia (PD) determinata dallo sperimentatore è stato di 7,5 mesi nel gruppo di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC e di 7,5 mesi nel gruppo SOC (HR 1,099, IC al 95%: 0,998, 1,210). Il TTP mediano sulla base della PD determinata dal comitato di revisione indipendente (IRC) è stato di 8,0 mesi nel gruppo di trattamento con epoetina alfa in associazione a SOC e di 8,3 mesi nel gruppo SOC (HR 1,033, IC al 95%: 0,924, 1,156).

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0,001$).

Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetina alfa ha efficacia simile quando somministrata con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane o settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale.

La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Aranesp una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata valutata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Aranesp a dosi di 500 mcg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 mcg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 mcg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 mcg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dL in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo

trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 mcg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5^a settimana e la fine del trattamento.

In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie linfoproliferative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2.833 pazienti; quattro dei quali erano studi controllati con placebo ed in doppio cieco ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dL in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14 g/dL. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo gli "Hazard Ratio" per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. L'esito di sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in maniera soddisfacente sulla base della differenza di incidenza di trombosi e di associate complicazioni tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

In uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 2.549 pazienti adulti affetti da anemia in trattamento con chemioterapia per il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC, in stadio avanzato, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere darbepoetina alfa o placebo e trattati per raggiungere un valore di Hb massimo di 12 g/dL. I risultati hanno mostrato non inferiorità per l'endpoint primario della sopravvivenza globale con una sopravvivenza mediana per la darbepoetina alfa rispetto al placebo di 9,5 e 9,3 mesi, rispettivamente (HR stratificato 0,92; IC al 95%: 0,83-1,01). L'endpoint secondario della sopravvivenza libera da progressione è stato di 4,8 e 4,3 mesi rispettivamente (HR stratificato 0,95; IC al 95%: 0,87-1,04), escludendo l'aumento del rischio del 15% predefinito.

È stata condotta inoltre un'analisi sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99- 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti).

Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35- 2,06; 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro fino a che grado questi esiti siano applicabili alla somministrazione con eritropoietina ricombinante umana a pazienti affetti da tumore, sottoposti a chemioterapia, per conseguire concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dL poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.

È stata eseguita anche un'analisi dei dati dei singoli pazienti su oltre 13.900 pazienti affetti da cancro (chemio, radio, chemioradio o assenza di terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati con l'utilizzo di diverse epoetine. La meta-analisi dei dati della sopravvivenza globale ha generato una stima puntuale dell'Hazard Ratio di 1,06 a favore dei controlli (IC al 95%: 1,00- 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e un Hazard Ratio di 1,04 per i pazienti neoplastici in trattamento chemioterapico (IC al 95%: 0,97-1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). La meta-analisi indica inoltre in modo consistente

un aumento significativo del rischio relativo di eventi tromboembolici nei pazienti affetti da cancro che ricevono eritropoietina ricombinante umana (vedere paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetina alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molare equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetina alfa per ottenere la stessa risposta biologica.

Pazienti con insufficienza renale cronica

La farmacocinetica di darbepoetina alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetina alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetina alfa è 1,9 mL/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) è circa uguale al volume plasmatico (50 mL/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetina alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 mcg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutaneo determina un'emivita terminale di darbepoetina alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale) e non influisce sull'emivita sierica.

I dati di 809 pazienti trattati con Aranesp nell'ambito degli studi clinici europei sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza fra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea.

La farmacocinetica di darbepoetina alfa in pazienti pediatrici (2-16 anni), con IRC sia in dialisi sia non in dialisi, è stata valutata per periodi di campionamento fino a 2 settimane (336 ore) dopo una o due dosi sottocute o endovena. Utilizzando la stessa durata di campionamento, i dati di farmacocinetica osservati ed il modello farmacocinetico di popolazione dimostravano che il profilo farmacocinetico di darbepoetina alfa era simile nei pazienti pediatrici e nei pazienti adulti con IRC.

In uno studio di farmacocinetica di fase I, dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sottesa alla curva da 0 a infinito ($AUC[0-\infty]$); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di $AUC[0-\infty]$ osservato nei pazienti pediatrici. La $AUC[0-\infty]$ dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con IRC sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea.

Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia

Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 mcg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco media di 10,6 ng/mL (DS 5,9) di darbepoetina alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi parametri erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 mcg/kg settimanali e da 3 a 9 mcg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (< 2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 mcg/kg di darbepoetina alfa somministrato, per via sottocutanea ogni 3 settimane, in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (DS) era di 74 (DS 27) ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi su ratti e cani darbepoetina alfa ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conta dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificatisi a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione tissutale dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includono mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso ECG-QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata aritmia né alcun effetto sull'intervallo QT.

Darbepoetina alfa non ha mostrato alcun potenziale genotossico né ha avuto effetto sulla proliferazione *in vitro* o *in vivo* di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogenica inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetina alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali.

In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico
Sodio fosfato bibasico
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o essere somministrato per infusione con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per uso ambulatoriale, Aranesp può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che è stato tolto dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usato entro 7 giorni oppure smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (25 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,375 mL (40 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (40 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,65 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 0,6 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in 1 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una siringa preriempita di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 siringhe preriempite.

Le siringhe possono essere confezionate con blister (confezioni da 1 e 4 siringhe), con o senza una protezione automatica dell'ago, o senza blister (solo confezioni da 1 siringa).

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (25 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,375 mL (40 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (40 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,4 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,5 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,65 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,3 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 0,6 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite.

Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in 1 mL (500 mcg/mL di darbepoetina alfa) in una penna preriempita con siringa di vetro di tipo I con aghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Confezione da 1 o 4 penne preriempite di Aranesp.

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Aranesp 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (25 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere. Confezione da 1 o 4 flaconcini.

Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (40 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere. Confezione da 1 o 4 flaconcini.

Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (60 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere. Confezione da 1 o 4 flaconcini.

Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (100 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere. Confezione da 1 o 4 flaconcini.

Aranesp 200 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (200 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere.

Confezione da 1 o 4 flaconcini.

Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

Soluzione iniettabile in 1 mL (300 mcg/mL di darbepoetina alfa) in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo di gomma rivestito con fluoropolimero e un sigillo in alluminio con flip-off antipolvere.

Confezione da 1 o 4 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La scatola contiene un foglio illustrativo con le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione.

La penna preriempita di Aranesp (SureClick) somministra la dose completa per ogni presentazione.

Aranesp è un prodotto sterile, ma non contiene conservanti. Non somministrare più di una dose. Qualsiasi quantità di farmaco rimanga deve essere eliminata.

Prima di somministrare la soluzione di Aranesp deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolori, limpide o leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere al contenitore di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/001 1 pezzo con blister

EU/1/01/185/002 4 pezzi con blister

EU/1/01/185/033 1 pezzo senza blister

EU/1/01/185/074 1 pezzo con blister con protezione dell'ago

EU/1/01/185/075 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/003 1 pezzo con blister

EU/1/01/185/004 4 pezzi con blister

EU/1/01/185/034 1 pezzo senza blister

EU/1/01/185/076 1 pezzo con blister con protezione dell'ago

EU/1/01/185/077 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/005 1 pezzo con blister

EU/1/01/185/006 4 pezzi con blister

EU/1/01/185/035 1 pezzo senza blister

EU/1/01/185/078 1 pezzo con blister con protezione dell'ago

EU/1/01/185/079 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/007 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/008 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/036 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/080 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/081 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/009 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/010 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/037 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/082 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/083 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/011 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/012 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/038 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/084 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/085 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/013 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/014 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/039 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/086 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/087 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/015 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/016 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/040 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/088 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/089 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/017 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/018 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/041 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/090 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/091 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/069 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/070 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/071 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/092 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/093 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/019 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/020 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/042 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/094 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/095 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/021 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/022 4 pezzi con blister
EU/1/01/185/043 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/096 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/097 4 pezzi con blister con protezione dell'ago

Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/01/185/031 1 pezzo con blister
EU/1/01/185/032 4 pezzi con blister

EU/1/01/185/044 1 pezzo senza blister
EU/1/01/185/098 1 pezzo con blister con protezione dell'ago
EU/1/01/185/099 4 pezzi con blister con protezione dell'ago
Aranesp 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/045 1 pezzo
EU/1/01/185/057 4 pezzi
Aranesp 15 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/046 1 pezzo
EU/1/01/185/058 4 pezzi
Aranesp 20 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/047 1 pezzo
EU/1/01/185/059 4 pezzi
Aranesp 30 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/048 1 pezzo
EU/1/01/185/060 4 pezzi
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/049 1 pezzo
EU/1/01/185/061 4 pezzi
Aranesp 50 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/050 1 pezzo
EU/1/01/185/062 4 pezzi
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/051 1 pezzo
EU/1/01/185/063 4 pezzi
Aranesp 80 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/052 1 pezzo
EU/1/01/185/064 4 pezzi
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/053 1 pezzo
EU/1/01/185/065 4 pezzi
Aranesp 130 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/072 1 pezzo
EU/1/01/185/073 4 pezzi
Aranesp 150 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/054 1 pezzo
EU/1/01/185/066 4 pezzi
Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/055 1 pezzo
EU/1/01/185/067 4 pezzi
Aranesp 500 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/01/185/056 1 pezzo
EU/1/01/185/068 4 pezzi
Aranesp 25 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
EU/1/01/185/100 1 pezzo
EU/1/01/185/101 4 pezzi
Aranesp 40 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
EU/1/01/185/102 1 pezzo
EU/1/01/185/103 4 pezzi
Aranesp 60 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
EU/1/01/185/104 1 pezzo
EU/1/01/185/105 4 pezzi
Aranesp 100 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
EU/1/01/185/106 1 pezzo
EU/1/01/185/107 4 pezzi
Aranesp 200 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino
EU/1/01/185/108 1 pezzo
EU/1/01/185/109 4 pezzi

Aranesp 300 microgrammi soluzione iniettabile in flaconcino

EU/1/01/185/110 1 pezzo

EU/1/01/185/111 4 pezzi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001

Data del rinnovo più recente: 19 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per Aranesp soluzione iniettabile in penna preriempita**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educativo finale con l'autorità nazionale competente del paese in cui la penna preriempita è commercializzata. Agli operatori sanitari che prescrivono Aranesp in penna preriempita saranno forniti i materiali educativi per facilitare l'addestramento dei pazienti riguardo alla corretta autosomministrazione di Aranesp.

Il materiale educativo fornito agli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Elenco di controllo per la formazione
 - indica in modo strutturato le fasi della formazione che consente agli operatori sanitari di istruire i pazienti/chi si prende cura del paziente sulle specifiche fasi di preparazione e somministrazione da eseguire con una penna di prova, mentre si seguono le istruzioni per l'uso indicate nel foglio illustrativo.
 - ricorda agli operatori sanitari di verificare che i pazienti/chi si prende cura del paziente dimostrino di saper utilizzare con sicurezza e competenza la penna di prova in modo da poter preparare e somministrare correttamente il medicinale una volta a casa.
 - include informazioni su come ottenere ulteriori elenchi di controllo o dispositivi dimostrativi.
- Un dispositivo dimostrativo
- Le istruzioni per l'uso in formato poster (per pazienti/chi si prende cura del paziente con problemi di vista ridotta)
 - include le istruzioni per l'uso indicate nel foglio illustrativo in un modo tale che i pazienti/chi si prende cura del paziente che presentano problemi di vista ridotta siano informati su come manipolare la penna e somministrare Aranesp in modo corretto.