

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ARANESP

10 mcg/0,4 mL, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

20 mcg/0,5 mL, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

30 mcg/0,3 mL, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

*darbepoetin alfa*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma darbepoetina alfa u 0,4 mL (25 mcg/mL).

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 20 mikrograma darbepoetina alfa u 0,5 mL (40 mcg/mL).

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 30 mikrograma darbepoetina alfa u 0,3 mL (100 mcg/mL).

Darbepoetin alfa proizveden je genskom tehnologijom na jajnim stanicama kineskog hrčka (CHO-K1).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje simptomatske anemije povezane s hroničnim zatajenjem bubrega (CRF) kod odraslih osoba i djece (vidjeti poglavlje 4.2).

Liječenje simptomatske anemije kod odraslih osoba koje boluju od nemijeloične maligne bolesti i primaju hemoterapiju.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Aranesp treba početi ljekar koji ima iskustva u navedenim indikacijama.

##### Doziranje

##### *Liječenje simptomatske anemije u odraslih i djece s hroničnim zatajenjem bubrega*

Simptomi anemije i njene posljedice mogu se razlikovati ovisno o starosti, spolu i cjelokupnoj težini bolesti. Nužna je ljebarska procjena kliničkog toka i stanja svakog individualnog pacijenta. Aranesp treba primijeniti subkutano ili intravenski kako bi se hemoglobin povisio na vrijednost koja nije veća od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Subkutana primjena preporučuje se kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi kako bi se izbjegla punkcija perifernih vena.

Pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se osiguralo da se koristi najniža odobrena efikasna doza lijeka Aranesp, a sve da bi se pružila odgovarajuća kontrola simptoma anemije istovremeno sa održavanjem koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dL (7,5 mmol/L). Potreban je oprez s povećavanjem doze lijeka Aranesp kod bolesnika sa hroničnim zatajenjem bubrega. Kod pacijenata koji su imali slab odgovor na hemoglobin treba uzeti u obzir alternativna objašnjenja za loš odgovor na Aranesp (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1)

Zbog razlika među pacijentima, mogu se povremeno uočiti vrijednosti hemoglobina iznad i ispod željene razine. Varijabilnost hemoglobina treba riješiti prilagođavanjem doze, uzevši u obzir ciljni raspon hemoglobina od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbjeći kontinuiranu vrijednost hemoglobina veću od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Niže su navedene smjernice za odgovarajuće prilagođavanje doze u slučaju kad vrijednost hemoglobina prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbjeći porast hemoglobina za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u razdoblju od četiri sedmice. Ako se to dogodi, potrebno je osigurati odgovarajuće prilagođavanje doze.

Liječenje lijekom Aranesp podijeljeno je na dvije faze - fazu korekcije i fazu održavanja. Uputa je data odvojeno za odrasle pacijente i pedijatrijske pacijente.

### *Odrasli pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega*

#### Faza korekcije:

Početna doza primijenjena subkutano ili intravenski je 0,45 mcg/kg tjelesne težine, data kao pojedinačna injekcija jednom sedmično. Alternativno, pacijentima koji nisu na dijalizi također se mogu primijeniti sljedeće početne doze subkutano kao jedna injekcija: 0,75 mcg/kg jedanput svake dvije sedmice ili 1,5 mcg/kg jedanput mjesečno. Ako je povećanje hemoglobina nedovoljno (manje od 1 g/dL (0,6 mmol/L) u četiri sedmice), treba povećati dozu za otprilike 25%. Doza se ne smije povećavati češće od jednom u četiri sedmice.

Ako je porast hemoglobina viši od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u četiri sedmice, treba smanjiti dozu za otprilike 25%. Ako hemoglobin prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba uzeti u obzir smanjenje doze. Ako hemoglobin nastavi rasti, dozu treba smanjiti za otprilike 25%. Ako nakon smanjenja doze hemoglobin nastavi rasti, treba privremeno prekinuti liječenje dok se hemoglobin ne počne snižavati te tada ponovo početi liječenje s dozom otprilike 25% nižom od prethodne.

Razinu hemoglobina treba odrediti svake sedmice ili svake dvije sedmice dok ne postane stabilan, a nakon toga se može mjeriti u dužim razmacima.

#### Faza održavanja:

Kod pacijenata na dijalizi može se nastaviti s davanjem lijeka Aranesp kao pojedinačne injekcije jednom sedmično ili jednom svake dvije sedmice. Pacijenti na dijalizi koji prelaze s doziranja lijekom Aranesp jednom sedmično na svaku drugu sedmicu trebali bi primiti početnu dozu koja je dvostruko veća od prethodne jednosedmične doze.

Kod pacijenata koji nisu na dijalizi, može se nastaviti s primjenom lijeka Aranesp kao pojedinačne injekcije jednom sedmično ili jednom svake dvije sedmice ili jednom mjesečno. Za pacijente liječene lijekom Aranesp jednom svake dvije sedmice nakon što je ciljni hemoglobin dostignut, Aranesp se može nastaviti primjenjivati subkutano jednom mjesečno, uz početnu dozu koja je dvostruko viša od prethodne, davane jednom svaka dvije sedmice.

Dozu treba odrediti prema potrebi tako da se održi ciljni hemoglobin.

Ako je potrebno prilagođavanje doze da bi se hemoglobin održao na željenoj razini, preporučuje se prilagođavanje doze za otprilike 25%.

Ako je porast hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u četiri sedmice, treba smanjiti dozu za otprilike 25%, ovisno o brzini porasta hemoglobina. Ako hemoglobin prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba uzeti u obzir smanjenje doze. Ako hemoglobin nastavi rasti, dozu treba smanjiti za otprilike 25%. Ako nakon smanjenja doze hemoglobin nastavi rasti, treba privremeno prekinuti liječenje dok se hemoglobin ne počne snižavati te tada ponovo početi liječenje s dozom otprilike 25% nižom od prethodne.

Nakon svakog prilagođavanja doze ili rasporeda uzimanja, treba odrediti koncentraciju hemoglobina svake sedmice ili svake dvije sedmice. Promjene doze u fazi održavanja ne smiju biti češće od svake dvije sedmice.

Pri promjeni načina primjene mora se koristiti ista doza i hemoglobin mjeriti svake sedmice ili svake dvije sedmice, da se postigne odgovarajuće prilagođavanje doze koja će održavati hemoglobin na željenoj razini.

Kliničke studije pokazale su da pacijenti koji primaju r-HuEPO jednom, dva ili tri puta sedmično mogu prijeći na primjenu lijeka Aranesp jednom sedmično ili jednom svake druge sedmice. Početna sedmična doza lijeka Aranesp (mcg/sedmica) može se odrediti dijeljenjem ukupne sedmične doze r-HuEPO-a (i.j./sedmica) sa 200. Početna doza lijeka Aranesp koja se daje svake druge sedmice (mcg/svake druge sedmice) može se odrediti dijeljenjem ukupne kumulativne doze r-HuEPO-a date tokom dvije sedmice sa 200. Zbog individualne varijabilnosti, treba odrediti optimalnu terapijsku dozu za svakog pacijenta pojedinačno. Kad se Aranesp zamjenjuje za r-HuEPO, hemoglobin treba mjeriti svake sedmice ili svake dvije sedmice uz isti način primjene.

### *Djeca s hroničnim zatajenjem bubrega*

Liječenje pacijenata mlađih od 1 godinu dana nije proučavano u randomiziranim kliničkim studijama (vidjeti poglavlje 5.1).

Faza korekcije:

Kod pacijenata  $\geq 1$  godine starosti, početna doza primijenjena subkutano ili intravenski je 0,45 mcg/kg tjelesne težine, data kao pojedinačna injekcija jednom sedmično. Alternativno, pacijentima koji nisu na dijalizi može se subkutano dati početna doza od 0,75 mcg/kg kao pojedinačna injekcija jednom svake dvije sedmice. Ako je povećanje hemoglobina nedovoljno (manje od 1 g/dL (0,6 mmol/L) u četiri sedmice), treba povećati dozu za otprilike 25%. Doza se ne smije povećavati češće od jednom u četiri sedmice.

Ako je porast hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u četiri sedmice, treba smanjiti dozu za otprilike 25% ovisno o brzini porasta hemoglobina. Ako hemoglobin prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba uzeti u obzir smanjenje doze. Ako hemoglobin nastavi rasti, dozu treba smanjiti za otprilike 25%. Ako nakon smanjenja doze hemoglobin nastavi rasti, treba privremeno prekinuti liječenje dok se hemoglobin ne počne snižavati te tada ponovo početi liječenje s dozom otprilike 25% nižom od prethodne.

Razinu hemoglobina treba odrediti svake sedmice ili svake dvije sedmice dok ne postane stabilan, a nakon toga se može mjeriti u dužim razmacima.

Korekcija anemije kod pedijatrijskih pacijenata kod kojih se Aranesp primjenjuje jednom mjesečno nije ispitana.

Faza održavanja:

U fazi održavanja, za pedijatrijske pacijente  $\geq 1$  godine starosti, može se nastaviti s davanjem lijeka Aranesp kao pojedinačne injekcije jednom sedmično ili jednom svake dvije sedmice. Pacijenti  $< 6$  godina starosti možda će trebati više doze za održavanje hemoglobina nego pacijenti starijeg uzrasta. Pacijenti na dijalizi koji prelaze s doziranja lijekom Aranesp jednom sedmično na svaku drugu sedmicu trebali bi primiti početnu dozu koja je dvostruko veća od prethodne jednosedmice doze.

Kod pacijenata  $\geq 11$  godina starosti koji nisu na dijalizi, kad je ciljni hemoglobin dostignut s jednim davanjem svake dvije sedmice, Aranesp se može nastaviti primjenjivati subkutano jednom mjesečno, uz početnu dozu koja je dvostruko viša od prethodne, davane jednom svaka dvije sedmice.

Kliničke studije su pokazale da pedijatrijski pacijenti koja primaju r-HuEPO dva ili tri puta sedmično mogu prijeći na primjenu lijeka Aranesp jednom sedmično, a ona koja primaju r-HuEPO jednom sedmično mogu prijeći na primjenu lijeka Aranesp jednom svake druge sedmice. Početna sedmična doza lijeka Aranesp (mcg/sedmica) za djecu može se odrediti dijeljenjem ukupne sedmične doze r-HuEPO-a (i.j./sedmica) sa 240. Početna doza lijeka Aranesp primijenjena jednom svake druge sedmice (mcg/svake druge sedmice) može se odrediti dijeljenjem ukupne kumulativne doze r-HuEPO primijenjene kroz period od dvije sedmice sa 240. Zbog individualne varijabilnosti, treba odrediti optimalnu terapijsku dozu za svakog pacijenta pojedinačno. Kad se Aranesp zamjenjuje za r-HuEPO, hemoglobin treba mjeriti svake sedmice ili svake dvije sedmice uz isti način primjene.

Dozu treba odrediti prema potrebi tako da se održi ciljni hemoglobin.

Ako je potrebno prilagođavanje doze da bi se hemoglobin održao na željenoj razini, preporučuje se prilagođavanje doze za otprilike 25%.

Ako je porast hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u četiri sedmice, treba smanjiti dozu za otprilike 25%, ovisno o brzini porasta hemoglobina. Ako hemoglobin prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba uzeti u obzir smanjenje doze. Ako hemoglobin nastavi rasti, dozu treba smanjiti za otprilike 25%. Ako nakon smanjenja doze hemoglobin nastavi rasti, treba privremeno prekinuti liječenje dok se hemoglobin ne počne snižavati te tada ponovo početi liječenje s dozom otprilike 25% nižom od prethodne.

Pacijenti koji započinju sa dijalizom tokom liječenja lijekom Aranesp trebaju biti pažljivo praćeni radi odgovarajuće kontrole nivoa hemoglobina.

Nakon svakog prilagođavanja doze ili rasporeda uzimanja, treba odrediti koncentraciju hemoglobina svake sedmice ili svake dvije sedmice. Promjene doze u fazi održavanja ne smiju biti češće od svake dvije sedmice.

Pri promjeni načina primjene mora se koristiti ista doza i hemoglobin mjeriti svake sedmice ili svaka dvije sedmice, da se postigne odgovarajuće prilagođavanje doze koja će održavati hemoglobin na željenoj razini.

#### Liječenje hemoterapijom izazvane simptomatske anemije kod pacijenata s karcinomom

Kod pacijenata s anemijom (primjerice, koncentracija hemoglobina  $\leq$  10 g/dL (6,2 mmol/L)) Aranesp treba primjenjivati subkutano da bi se hemoglobin povisio na vrijednost koja nije veća od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Simptomi anemije i njene posljedice mogu se razlikovati ovisno o starosti, spolu i cjelokupnoj težini bolesti. Nužna je ljekarska procjena kliničkog toka i stanja svakog individualnog pacijenta.

Zbog razlika među pacijentima, mogu se povremeno uočiti vrijednosti hemoglobina iznad i ispod željene razine. Varijabilnost hemoglobina treba riješiti prilagođavanjem doze, uzevši u obzir ciljni raspon hemoglobina od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbjeći kontinuiranu vrijednost hemoglobina veću od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Niže su navedene smjernice za odgovarajuće prilagođavanje doze u slučaju kad vrijednost hemoglobina prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Preporučena početna doza je 500 mcg (6,75 mcg/kg) dana jednom svake tri sedmice, ili se jednom sedmično može dati doza od 2,25 mcg/kg tjelesne težine. Ako je nakon devet sedmica klinički odgovor pacijenata (slabost, hemoglobinski odgovor) neodgovarajući, daljnje liječenje najvjerovatnije neće biti djelotvorno.

Liječenje lijekom Aranesp treba prekinuti otprilike četiri sedmice nakon završetka hemoterapije.

Kad je postignut stvaran terapijski učinak za svakoga pojedinog pacijenta, dozu treba smanjiti za 25 do 50% kako bi se osiguralo korištenje najniže odobrene doze lijeka Aranesp potrebne za odgovarajuću kontrolu simptoma anemije. Treba se uzeti u obzir odgovarajuće titriranje doze od 500 mcg.

Pacijente treba pažljivo pratiti te ako hemoglobin prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), doza se treba smanjiti za otprilike 25 do 50%. Liječenje lijekom Aranesp treba privremeno prekinuti ako vrijednosti hemoglobina prijeđu 13 g/dL (8,1 mmol/L). Liječenje treba ponovo početi s otprilike 25% nižom dozom od prethodne nakon što vrijednost hemoglobina padne na 12 g/dL (7,5 mmol/L) ili niže.

Ako je porast hemoglobina veći od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u 4 sedmice, dozu treba smanjiti za 25 do 50%.

## Način primjene

Aranesp može subkutano primjeniti pacijent ili skrbnik nakon podučavanja o istome od strane doktora, farmaceuta ili medicinske sestre.

Aranesp se primjenjuje ili subkutano ili intravenski, kako je opisano i dijelu Doziranja.

Rotirajte mjesto injiciranja i ubrizgajte sporo kako bi se izbjegle neugodnosti na mjestu ubrizgavanja.

Aranesp je dostupan u napunjenoj štrcaljki i kao takav je spreman za upotrebu.

Upute za upotrebu, način korištenja i uklanjanje navedeni su u poglavlju 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Loše kontrolisana hipertenzija.

### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

#### Općenito

Da bi se unaprijedila sljedivost bioloških lijekova, uključujući lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE; eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents), tvornički naziv primijenjenog LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) i broj serije primijenjenog lijeka mora biti jasno zabilježen (naveden) u kartonu pacijenta.

Potrebno je kontrolirati krvni pritisak kod svih pacijenata, posebno kod uvođenja terapije lijekom Aranesp. Ukoliko je teško kontrolirati krvni pritisak uvođenjem odgovarajućih mjera, hemoglobin se može sniziti smanjivanjem doze ili prestankom terapije lijekom Aranesp (vidjeti poglavlje 4.2). Slučajevi ozbiljne hipertenzije, uključujući hipertenzivne krize, hipertenzivnu encefalopatiju, i trzavicu, primijećeni su kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega koji su liječeni lijekom Aranesp.

Da bi se osigurala efikasna eritropoeza, za sve pacijente treba procijeniti stanje željeza prije i tokom liječenja. Možda će biti potrebna dodatna terapija željezom.

Ako nema odgovora na liječenje lijekom Aranesp, treba utvrditi uzročne faktore. Manjak željeza, folne kiseline ili vitamina B<sub>12</sub> smanjuje efikasnost LSE; (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents), pa navedene nedostatke treba ispraviti. Popratne infekcije, upalne ili traumatske epizode, okultno krvarenje, hemolize, teško trovanje aluminijem, hematološke bolesti ili fibroza koštane srži mogu također ugroziti eritropoetski odgovor. Kao dio procjene treba uzeti u obzir i broj retikulocita. Ako su isključeni tipični uzroci izostanka odgovora i pacijent ima retikulocitopeniju, potreban je pregled koštane srži. Ako se pregledom koštane srži utvrdi izolirana aplazija eritrocita (PRCA), treba odrediti prisustvo antieritropoetinskih antitijela.

Teške kožne nuspojave (SCARs, engl. Severe Cutaneous Adverse Reactions), uključujući i Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, su povezane s liječenjem epoetinima. Teže nuspojave su bile primijećene nakon upotrebe dugodjelujućih epoetina.

Prilikom propisivanja lijeka pacijente je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima, te pažljivo pratiti zbog mogućih reakcija na koži. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na ove nuspojave potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Aranesp i razmotriti zamjensko liječenje. Ako se kod pacijenata razviju teške kožne neželjene reakcije kao što su SJS ili TEN za koje se smatra da su povezane s primjenom lijeka Aranesp, pacijentu se nikada više ne smije dati Aranesp.

Izolirana aplazija crvenih stanica uzrokovana neutralizirajućim antieritropoetinskim antitijelima povezana je s LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents), uključujući Aranesp. Ovo je predominantno zabilježeno kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem bubrega liječenih subkutano. Pokazalo se da ta antitijela unakrsno reagiraju sa svim eritropoetinskim proteinima, pa pacijente kod

kojih se sumnja ili je potvrđena prisutnost neutralizirajućih antitijela na eritropoetin ne treba prebacivati na Aranesp (vidjeti poglavlje 4.8).

U slučaju nejasnog sniženja hemoglobina i razvoja ozbiljne anemije povezane sa sniženim brojem retikulocita treba odmah prekinuti liječenje epoetinom te napraviti testiranje na anti-eritropoetinska antitijela. Prijavljeni su slučajevi kod pacijenata s hepatitisom C, liječenih interferonom i ribavirinom, kada su epoetini primjenjivani istovremeno. Epoetini nisu odobreni za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

Ni u jedno ispitivanje lijeka Aranesp nisu bili uključeni pacijenti s aktivnom bolesti jetre, pa nema dostupnih podataka o pacijentima s oštećenom funkcijom jetre. Budući da je jetra glavni put izlučivanja darbepoetina alfa i r-HuEPO, pacijenti s jetrenim oboljenjem trebaju uzimati Aranesp s oprezom.

Aranesp uz oprez treba davati i pacijentima koji boluju od anemije srpastih stanica.

Pogrešna primjena lijeka Aranesp zdravim osobama može dovesti do pretjeranog povećanja volumena krvnih stanica. To može biti povezano sa po život opasnim kardiovaskularnim komplikacijama.

Pokrivač igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može izazvati alergijske reakcije.

Aranesp se mora primjenjivati s oprezom kod pacijenata s epilepsijom. Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su primali Aranesp.

Prijavljeni rizik od trombotskih vaskularnih događaja (TVD-a) treba pažljivo ocijeniti u odnosu na koristi dobijene liječenjem darbepoetinom alfa, posebno kod pacijenata s postojećim faktorima rizika za TVD, uključujući gojaznost i prethodnu historiju TVD-a (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija i cerebralni vaskularni nesretni slučaj).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, što u osnovi znači „bez natrija”.

#### Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega

Kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega, koncentracija održavanja hemoglobina ne smije preći gornju granicu preporučene ciljne koncentracije hemoglobina u poglavlju 4.2. U kliničkim studijama, povećani rizik od smrti, ozbiljnih kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih događaja uključujući moždani udar i vaskularnu trombozu na mjestu primjene su primijećeni kada su LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) primjenjivani radi ostvarivanja ciljne koncentracije hemoglobina više od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Poseban oprez je potreban pri povećanju doza lijeka Aranesp kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega, obzirom da visoke kumulativne doze epoetina mogu biti povezane sa povišenim rizikom od smrti, ozbiljnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim događajima. Kod pacijenata sa slabim hemoglobinskim odgovorom na epoetine, treba uzeti u razmatranje alternativna objašnjenja (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.1).

Kontrolirane kliničke studije nisu pokazale značajnu korist koja bi se mogla pripisati primjeni epoetina kada su koncentracije hemoglobina povišene iznad razine potrebne za kontrolu simptoma anemije i da bi se izbjegla transfuzija krvi.

Dodatna terapija željezom se preporučuje za sve pacijente sa serumskim vrijednostima feritina ispod 100 mcg/L ili kod kojih je saturacija transferinom ispod 20%.

Tokom liječenja lijekom Aranesp treba redovno provjeravati razine kalija u serumu. Kod nekoliko pacijenata koji su primali Aranesp zabilježen je porast kalija, iako povezanost s lijekom nije utvrđena. Ako je primijećena povišena razina kalija ili njegov rast, treba uzeti u obzir prekid davanja lijeka Aranesp dok se ona ne ispravi.

## Pacijenti s karcinomom

### Učinak na rast tumora

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimuliraju stvaranje crvenih krvnih stanica. Receptori eritropoetina mogu biti izraženi na površini različitih stanica tumora. Kao kod svih faktora rasta, postoji bojazan da epoetini mogu stimulirati rast tumora. U nekoliko kontrolisanih studija epoetini nisu pokazali da poboljšavaju ukupno preživljavanje ili smanjuju rizik napredovanja tumora kod pacijenata s anemijom povezanom s karcinomom.

U kontrolisanim kliničkim studijama, korištenje lijeka Aranesp i drugih LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) je pokazalo:

- skraćanje vremena do napredovanja tumora kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom glave i vrata koji primaju radioterapiju kod primjene ciljne koncentracije hemoglobina veće od 14 g/dL (8,7 mmol/L). Lijekovi za stimuliranje eritropoeze nisu indicirane za upotrebu kod te populacije pacijenata.
- skraćanje ukupnog preživljavanja i povećanje smrtnosti povezane s napredovanjem bolesti do 4 mjeseca kod pacijenata s metastatskim karcinomom dojke koji primaju hemoterapiju kod primjene ciljne koncentracije hemoglobina od 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L).
- povećani rizik od smrti kod primjene ciljne koncentracije hemoglobina od 12 g/dL (7,5 mmol/L) kod pacijenata s aktivnom malignom bolešću koji ne primaju hemoterapiju niti radioterapiju. Supstance za stimuliranje eritropoeze nisu indicirane za upotrebu kod te populacije pacijenata.
- uočeno povećanje rizika za progresiju bolesti (PD) ili smrt za epoetin alfa i SOC (standard njege) grupu od 9% iz primarne analize i 15% povećani rizik koji se ne može statistički isključiti kod pacijenata s metastatskim karcinomom dojke koji su primili hemoterapiju kada se primjenjuju radi postizanja koncentracije hemoglobina u rasponu od 10 do 12 g/dL (6,2 do 7,5 mmol/L).
- neinferiornost darbepoetina alfa u odnosu na placebo za opće preživljavanje i preživljavanje bez progresije kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica koji su primili hemoterapiju kada se primjenjuju radi postizanja ciljne koncentracije hemoglobina od 12 g/dL (7,5 mmol/L) (vidjeti poglavlje 5.1).

Na temelju navedenog, u pojedinim kliničkim slučajevima transfuzija krvi je bolja terapija izbora za liječenje anemije kod pacijenata s karcinomom. Odluka o primjeni rekombinantnih eritropoetina treba se temeljiti na procjeni koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta, te se trebaju uzeti u obzir specifične kliničke okolnosti. Faktori koje treba uzeti u obzir prilikom procjene su tip tumora, kao i njegov stadij, stepen anemije, prognoza preživljavanja, okolina u kojoj se pacijent liječi i sklonosti pacijenta (vidjeti poglavlje 5.1).

Ako kod pacijenata sa solidnim tumorima ili limfoproliferativnim malignim bolestima vrijednost hemoglobina prijeđe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba se tačno pridržavati korigiranja doze opisane u poglavlju 4.2 kako bi se smanjio rizik mogućih tromboembolijskih događaja. U redovnim razmacima treba kontrolisati broj trombocita i razinu hemoglobina.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Dosadašnji rezultati kliničkih ispitivanja nisu pokazali nikakve interakcije darbepoetina alfa s drugim supstancama. No, postoji mogućnost interakcije s lijekovima koji se čvrsto vežu na crvene krvne stanice poput ciklosporina i takrolimusa. Ako se Aranesp daje istodobno s nekim od tih lijekova, treba pratiti njihove razine u krvi i prilagoditi dozu porastu hemoglobina.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja s lijekom Aranesp kod trudnica.

Studije na životinjama nisu pokazale direktan štetan učinak na tok trudnoće, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Nisu primijećene promjene u plodnosti.

Treba biti oprezan pri propisivanju lijeka Aranesp trudnicama.

#### Dojenje

Ne zna se da li se Aranesp izlučuje u humanom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dijete koje se doji. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti/uzdržati se od terapije lijekom Aranesp uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit terapije za ženu.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Nema poznatih učinaka lijeka Aranesp na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Prepoznate nuspojave povezane s lijekom Aranesp su hipertenzija, moždani udar, tromboembolijski događaji, konvulzije, alergijske reakcije, osip/eritem i izolirana aplazija crvenih krvnih stanica (PRCA); vidjeti poglavlje 4.4.

Postoje izvješća o pojavi boli na mjestu injiciranja, što se može povezati s liječenjem lijekom Aranesp koji je davan subkutano. Neugodan osjećaj na mjestu injiciranja obično je bio blag i prolazne prirode te se većinom javljao nakon prvog injiciranja.

##### Tablična lista nuspojava

Učestalost nuspojava je navedena u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju raspoloživih podataka).

Podaci su prikazani odvojeno za pacijente s hroničnim zatajenjem bubrega i pacijente s karcinomom kao odraz različitog profila nuspojava u ovim populacijama.

##### *Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega*

Prikazani su podaci iz kontroliranih studija koje su uključivale 1357 pacijenata, 766 koji su primali Aranesp i 591 pacijenta koji su primali r-HuEPO. U grupi koja je primala Aranesp, na dijalizi je bilo 83% pacijenata, dok 17% nije bilo na dijalizi. Moždani udar je uočen kao nuspojava u dodatnom kliničkom ispitivanju (TREAT, vidjeti poglavlje 5.1).



Učestalost neželjenih događaja iz kontroliranih kliničkih studija i iskustva stečenih nakon stavljanja lijeka u promet za koje se smatra da su povezani s liječenjem Aranespom je sljedeća:

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato <sup>2</sup>	Izolovana aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sistema	Vrlo često	Preosjetljivost <sup>a</sup>
Poremećaji živčanog sistema	Često	Moždani udar <sup>b</sup>
	Manje često <sup>1</sup>	Konvulzije
Srčani poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija
Krvožilni poremećaji	Manje često	Tromboembolijski događaji <sup>c</sup>
	Manje često <sup>1</sup>	Tromboza u vaskularnom pristupu za dijalizu <sup>d</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip/eritem <sup>e</sup>
	Nepoznato <sup>2</sup>	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN), multiformni eritem, nastajanje mjehurića na koži, ljuštenje kože
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol na mjestu injiciranja
	Manje često <sup>1</sup>	Modrice na mjestu injiciranja Krvarenje na mjestu injiciranja

Izvor: Uključuje 5 randomiziranih dvostruko slijepih, aktivno kontroliranih studija (970200, 970235, 980117, 980202 i 980211) osim za nuspojavu od moždanog udara koji je identificiran kao nuspojava u TREAT studiji (studija 20010184).

<sup>1</sup> Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka u promet. Prema Smjernici o Sažetku karakteristika lijeka (Revizija 2, septembar 2009.) učestalost nuspojave identificirana nakon stavljanja lijeka u promet određena je korištenjem „Pravila trojke“ (eng. Rule of three).

<sup>2</sup> Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

<sup>a</sup> Događaji preosjetljivosti uključuju sve događaje navedene u SMQ (Standardizirani MedDRA upit, eng. Standardised MedDRA Queries) preosjetljivosti.

<sup>b</sup> Događaji moždanog udara uključuju PT (preferirani termin): hemoragični moždani udar, ishemijski moždani udar, cerebrovaskularni nesretni slučaj i moždani udar u razvoju.

<sup>c</sup> Nuspojava tromboembolijskih događaja uključuju PT: arterijsku emboliju, tromboflebitis, trombozu, vensku trombozu ekstremiteta.

<sup>d</sup> Tromboza u vaskularnom pristupu za dijalizu uključuje sve nuspojave navedene u Amgen MedDRA upitu (AMQ) za trombozu u vaskularnom pristupu za dijalizu.

<sup>e</sup> Nuspojava osipa/eritema uključuje PT: osip, pruritični osip, makularni osip, generalizovani osip, eritem.

### Pacijenti s karcinomom

Nuspojave su određene na temelju prikupljenih podataka iz osam randomiziranih dvostruko slijepih, placebo-kontroliranih studija lijeka Aranesp sa ukupno 4630 pacijenata (Aranesp 2888, placebo 1742). Pacijenti sa solidnim tumorima (npr. pluća, dojke, kolone, tumori jajnika) i limfoidne maligne bolesti (npr. limfom, multipli mijelom) bili su uključeni u kliničkim ispitivanjima.

Učestalost neželjenih događaja iz kontroliranih kliničkih studija i iskustva stečenih nakon stavljanja lijeka u promet za koje se smatra da su povezani s liječenjem Aranespom je sljedeća:

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sistema	Vrlo često	Preosjetljivost <sup>a</sup>
Poremećaji živčanog sistema	Manje često <sup>1</sup>	Konvulzije
Srčani poremećaji	Često	Hipertenzija
Krvožilni poremećaji	Često	Tromboembolijski događaji <sup>b</sup> , uključujući plućnu emboliju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip/eritem <sup>c</sup>
	Nepoznato <sup>2</sup>	SJS/TEN, multififormni eritem, nastajanje mjehurića na koži, ljuštenje kože
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Edem <sup>d</sup>
	Često	Bol na mjestu injiciranja <sup>e</sup>
	Manje često <sup>1</sup>	Modrice na mjestu injiciranja Krvarenje na mjestu injiciranja

<sup>1</sup> ADRs (nuspojave lijekova) identificirane nakon stavljanja lijeka u promet. Prema Smjernici o sažetku karakteristika lijeka (Revizija 2, septembar 2009.) učestalost ADRs (nuspojave lijekova) identificiranih nakon stavljanja lijeka u promet određena je korištenjem „Pravila trojke“.

<sup>2</sup> Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Izvor: uključuje 8 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih studija (980291-raspored 1 i 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 i 20070782).

<sup>a</sup> Događaji preosjetljivosti uključuju sve događaje pod SMQ (Standardizirani MedDRA upit) preosjetljivosti.

<sup>b</sup> Nuspojave tromboembolijskih događaja obuhvataju PT: emboliju, trombozu, trombozu dubokih vena, trombozu jugularne vene, vensku trombozu, arterijsku trombozu, trombozu karličnih vena, perifernu emboliju, plućnu emboliju, kao i trombozu u uređaju iz SOC (klasa sistema organa) problema s proizvodom.

<sup>c</sup> Nuspojave osipa obuhvataju PT: osip, pruritični osip, generalizirani osip, papularni osip, eritem, ekfolijativni osip, makulo-papularni osip, vezikularni osip kao i pustularni osip od SOC infekcija i infestacija.

<sup>d</sup> Edem: uključuje PT: periferni edem, edem, generalizirani edem, edem zbog srčane bolesti, edem lica.

<sup>e</sup> Nuspojava boli na mjestu ubrizgavanja uključuje PT: bol na mjestu ubrizgavanja, bol na mjestu primjene, bol na mjestu katetera, bol na mjestu infuzije i bol na mjestu uboda.

## Opis odabranih nuspojava

### *Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega*

Moždani udar je prijavljen kao čest kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega u TREAT (vidjeti poglavlje 5.1).

U pojedinim slučajevima, izolirana aplazija crvenih krvnih stanica (PRCA) uzrokovana s neutralizirajućim anti-eritropoetin antitijelima povezana s liječenjem lijekom Aranesp bila je prijavljivana uglavnom kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega liječenih subkutano. U slučaju da PRCA bude dijagnosticirana, terapija lijekom Aranesp mora biti prekinuta i pacijenti ne smiju biti prebačeni na drugi rekombinantni eritropoetin (vidjeti poglavlje 4.4).

Učestalost svih reakcija preosjetljivosti je procijenjena iz podataka kliničkog ispitivanja kao vrlo česta kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega. Reakcije preosjetljivosti bile su također vrlo česte u placebo grupama. Postoje izvještaji, iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, o ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, alergijski bronhospazam, kožni osip i urtikariju povezane s darbepoetinom alfa.

Teške kožne nuspojave (SCARs, engl. Severe Cutaneous Adverse Reactions), uključujući i Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, su bile prijavljene (vidjeti poglavlje 4.4).

Konvulzije prijavljene kod pacijenata koji primaju darbepoetin alfa (vidjeti poglavlje 4.4). Učestalost je procijenjena iz podataka kliničkog ispitivanja kao manje česta kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega.

Kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega (CRF) na hemodijalizi u podacima nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji vaskularne tromboze na mjestu primjene (poput komplikacija u vaskularnom pristupu, tromboze arteriovenske fistule, tromboze transplantata, tromboze šanta, komplikacije na mjestu arteriovenske fistule itd.). Učestalost je procijenjena iz podataka kliničkih ispitivanja kao manje česta.

### Pacijenti s karcinomom

Hipertenzija je primijećena kod pacijenata s karcinomom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti poglavlje 4.4). Učestalost je procijenjena iz podataka kliničkog ispitivanja kao česta kod pacijenata s karcinomom i također je bila česta u placebo grupi.

Reakcije preosjetljivosti su primijećene kod pacijenata s karcinomom, nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost svih reakcija preosjetljivosti je procijenjena iz podataka kliničkog ispitivanja kao vrlo česta kod pacijenata s karcinomom. Reakcije preosjetljivosti su također bile vrlo česte u placebo grupama. Postoje izvještaji o ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti uključujući anafilaktičku reakciju, angioedem, alergijski bronhospazam, kožni osip i urtikariju povezane s darbepoetinom alfa.

Teške kožne nuspojave (SCARs, engl. Severe Cutaneous Adverse Reactions), uključujući i Stevens-Johnson sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, su bile prijavljene (vidjeti poglavlje 4.4).

Konvulzije su prijavljene kod pacijenata koji su primali darbepoetin alfa u ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti poglavlje 4.4). Učestalost je procijenjena iz podataka kliničkih ispitivanja kao manje česta kod pacijenata s karcinomom. Konvulzije su bile česte u placebo grupama.

### Pedijatrijska populacija s hroničnim zatajenjem bubrega

U svim CRF (hronično zatajenje bubrega) pedijatrijskim studijama nije bilo dodatnih nuspojava uočenih kod pedijatrijskih pacijenata u usporedbi s onima prethodno prijavljenim kod odraslih pacijenata (vidjeti poglavlje 5.1).

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Maksimalna količina lijeka Aranesp koja se može sigurno primijeniti u pojedinačnoj ili višestrukim dozama nije određena. Liječenje lijekom Aranesp može rezultirati policitemijom ako hemoglobin nije pažljivo praćen i doza odgovarajuće prilagođena. Slučajevi ozbiljne hipertenzije su zapaženi nakon predoziranja lijekom Aranesp (vidjeti poglavlje 4.4).

U slučaju policitemije, uzimanje lijeka Aranesp treba privremeno prekinuti (vidjeti poglavlje 4.2). Ako je klinički indicirano, moguće je izvođenje flebotomije.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Aranesp je biološki lijek.

Farmakoterapijska skupina: Antianemici (lijekovi za liječenje anemije), Ostali lijekovi za liječenje anemije.

ATC kod: B03XA02.

#### Mehanizam djelovanja

Ljudski eritropoetin je endogeni glikoproteinski hormon koji je primarni regulator eritropoeze preko specifičnog međudjelovanja s receptorom eritropoetina koji se nalazi na eritroidnim progenitornim stanicama u koštanoj srži. Stvaranje eritropoetina ponajprije se odvija u bubrezima i njima je regulirano kao odgovor na promjene u oksigenaciji tkiva. Stvaranje endogenog eritropoetina smanjeno je kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega, pa je primarni uzrok njihove anemije manjak eritropoetina. Kod pacijenata s karcinomom koji primaju hemoterapiju anemija nastaje zbog različitih faktora. Kod tih pacijenata manjak eritropoetina i smanjen odgovor eritroidnih progenitornih stanica na endogeni eritropoetin povećavaju vjerovatnost pojave anemije.

#### Farmakodinamički učinci

Darbepoetin alfa stimulira eritropoezu istim mehanizmom kao endogeni hormon. Darbepoetin alfa sastoji se od pet lanaca ugljikohidrata povezanih dušikom, a endogeni hormon i rekombinantni ljudski eritropoetin (r-HuEPO) imaju tri. Dodatni ostaci šećera molekularno se ne razlikuju od onih na endogenom hormonu. Zbog povećana ugljikohidratnog sadržaja darbepoetin alfa ima duži terminalni poluživot od r-HuEPO i posljedično veće *in vivo* djelovanje. Unatoč tim molekularnim promjenama, darbepoetin alfa zadržava vrlo usku specifičnost za receptor eritropoetina.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

##### *Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega*

Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega imali su veći rizik od smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kada je LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) primijenjen s višim ciljnim vrijednostima hemoglobina nasuprot nižim vrijednostima hemoglobina (13,5 g/dL (8,4 mmol/L) naspram 11,3 g/dL (7,1 mmol/L); (14 g/dL (8,7 mmol/L) naspram 10 g/dL (6,2 mmol/L) u dvjema kliničkim studijama.

U randomiziranom dvostruko-slijepom ispitivanju korekcije (n = 358) u kojem su se uspoređivali rasporedi doziranja jednom svake dvije sedmice i jednom mjesečno kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi, doziranje darbepoetina alfa jednom mjesečno nije bilo inferiorno doziranju jednom svake dvije sedmice za korekciju anemije. Medijan (1. kvartila, 3. kvartila) vremena do postizanja korekcije hemoglobina ( $\geq 10,0$  g/dL i povećanje za  $\geq 1,0$  g/dL od početne vrijednosti) iznosio je 5 sedmica kako za doziranje jednom svake dvije sedmice (3, 7 sedmica) tako i za doziranje jednom mjesečno (3, 9 sedmice). Tokom razdoblja procjene (29-33. sedmice), srednja vrijednost (95% CI) sedmične ekvivalentne doze je iznosila 0,20 (0,17; 0,24) mcg/kg u grupi koja je primala dozu jednom svake dvije sedmice i 0,27 (0,23; 0,32) mcg/kg u grupi koja je primala dozu jednom mjesečno.

U randomiziranoj dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji (TREAT) od 4038 pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi s dijabetesom tip 2 i vrijednostima hemoglobina  $\leq 11$  g/dL, pacijenti su liječeni ili s darbepoetinom alfa do ciljnih vrijednosti hemoglobina od 13 g/dL ili placebo (liječeni s darbepoetinom alfa kod vrijednosti hemoglobina niže od 9 g/dL). Studija nije dokazala primarni cilj sniženja rizika za sve uzroke mortaliteta, ili kardiovaskularnog morbiditeta (darbepoetin alfa vs. placebo; HR 1,05; 95% CI (0,94; 1,17), ili svi uzroci mortaliteta, ili terminalni stadij hroničnog zatajenja bubrega (ESRD) (darbepoetin alfa vs. placebo; HR 1,06; 95% CI (0,95; 1,19)). Analiza individualnih komponenti ukupnih rezultata je pokazala sljedeći HR (95% CI); smrt 1,05 (0,92; 1,21), kongestivno zatajenje srca (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 ishemijske miokarda 0,84 (0,55; 1,27), terminalni stadij hroničnog zatajenja bubrega 1,02 (0,87; 1,18).

Prikupljene *post-hoc* analize kliničkih studija LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) provedene su na pacijentima sa hroničnim oboljenjem bubrega (pacijenti na dijalizi, koji nisu na dijalizi, kod dijabetičara i kod ne-dijabetičara). Uočena je tendencija porasta rizika za sve uzroke smrtnosti, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja povezanih sa višim kumulativnim dozama LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents) neovisno o dijabetesu ili dijalizi (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

U randomiziranoj kliničkoj studiji na 114 anemičnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 18 godina sa hroničnom bolesti bubrega koji su na dijalizi ili nisu na dijalizi (hemoglobin < 10,0 g/dL), i nisu bili liječeni sa LSE (eng. ESAs - erythropoiesis-stimulating agents), za korekciju anemije korišten je darbepoetin alfa sedmično (n = 58) ili jednom u dvije sedmice (n = 56). Koncentracije hemoglobina su korigovane na  $\geq 10$  g/dL u > 98% (p < 0,001) kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali darbepoetin alfa jednom sedmično i 84% (p = 0,293), jednom u dvije sedmice. U trenutku postizanja nivoa hemoglobina  $\geq 10,0$  g/dL, srednja (SD) težini-prilagođena doza bila je 0,48 (0,24) mcg/kg (raspon: 0,0 do 1,7 mcg/kg) sedmično u grupi koja prima jednom sedmično i 0,76 (0,21) mcg/kg (raspon: 0,3 do 1,5 mcg/kg) dvosedmično za grupu koja prima jednom u dvije sedmice.

U kliničkoj studiji na 124 pedijatrijska pacijenta u dobi od 1 do 18 godina sa hroničnom bolesti bubrega koji su bili na dijalizi ili nisu bili na dijalizi, pacijenti koji su bili stabilni na epoetin alfa su randomizirani da primaju ili darbepoetin alfa jednom sedmično (subkutano ili intravenski) pomoću omjera za pretvorbu doze 238:1 ili su nastavili sa epoetin alfa terapijom po trenutnoj dozi, rasporedu i načinu primjene. Primarna završna tačka efikasnosti [promjena hemoglobina između referentnog i probnog razdoblja (sedmica 21-28)] bila je uporediva između dvije grupe. Srednja vrijednost hemoglobina za r-HuEPO i darbepoetin alfa, na početku su bili 11,1 (SD 0,7) g/dL i 11,3 (SD 0,6) g/dL. Srednja vrijednost hemoglobina u 28. sedmici r-HuEPO i darbepoetin alfa bili su 11,1 (SD 1,4) g/dL i 11,1 (SD 1,1) g/dL.

U Evropskom registru studija u koji je upisano 319 pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega (13 (4,1%) pacijenata < 1 godine starosti, 83 (26,0%) pacijenata 1-< 6 godina starosti, 90 (28,2%) pacijenata 6-< 12 godina, i 133 (41,7%) pacijenata  $\geq 12$  godina) a koji primaju darbepoetin alfa, prosječne koncentracije hemoglobina u rasponu između 11,3 i 11,5 g/dL i težini-prilagođene doze darbepoetin alfa ostale su relativno konstantne (između 2,31 mcg/kg mjesec i 2,67 mcg/kg mjesečno) tokom perioda ispitivanja za cijelu ispitivanu populaciju.

U navedenim studijama nisu identificirane značajne razlike između sigurnosnog profila za pedijatrijske pacijente i u ranijim izvještajima kod odraslih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.8).

### *Pacijenti s karcinomom na hemoterapiji*

EPO-ANE-3010, randomizirana, multicentrična studija otvorenog tipa provedena je kod 2098 anemičnih žena s metastatskim karcinomom dojke, koje su primile hemoterapiju prve ili druge linije. Ovo je bila studija neinferiornosti dizajnirana kako bi se isključilo povećanje rizika od 15% u progresiji tumora ili smrti za grupu koja je primala epoetin alfa i standard njege (SOC) u poređenju sa samo SOC. U vrijeme prekida prikupljanja kliničkih podataka, medijan preživljavanja bez progresije (PFS, eng. Progression free survival) naspram procjene istraživača o progresiji bolesti je bio 7,4 mjeseca u svakoj grupi (HR ,1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), što ukazuje da cilj studije nije ispunjen. Znatno manji broj pacijenata primio je transfuziju crvenih krvnih zrnaca (RBC) u grupi koja je primala epoetin alfa i SOC grupi (5,8% naspram 11,4%); međutim, značajno više pacijenata imalo je trombotske vaskularne događaje u grupi koja je primala epoetin alfa i SOC grupi (2,8% naspram 1,4%). U konačnoj analizi prijavljeno je 1653 smrtnih slučajeva. Medijan ukupnog preživljavanja u grupi koja je primala epoetin alfa i SOC iznosio je 17,8 mjeseci u poređenju s 18,0 mjeseci u grupi samo sa SOC (HR ,1,07, 95% CI: 0,97, 1,18). Medijan vremena do progresije (TTP, eng. Time to progression) na osnovu progresivne bolesti (PD, eng. Progressive disease) koju je utvrdio istraživač iznosio je 7,5 mjeseci u grupi koja je primala epoetin alfa i SOC i 7,5 mjeseci u grupi samo sa SOC (HR ,1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Medijan vremena do progresije (TTP) na osnovu progresivne bolesti (PD) koju je utvrdio

nezavisni revizorski odbor (IRC) iznosio je 8,0 mjeseci u grupi koja je primala epoetin alfa i SOC i 8,3 mjeseca u grupi samo sa SOC (HR ,1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

U prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji izvedenoj na 314 pacijenta s karcinomom pluća koji su primali hemoterapiju koja sadrži platinu postojalo je znatno smanjenje potreba za transfuzijom ( $p < 0,001$ ).

Kliničke studije pokazale su da je darbepoetin alfa imao sličnu učinkovitost kad je bio primijenjen kao jedna injekcija svake tri sedmice, svake dvije sedmice ili sedmično bez ikakvog povećanja ukupne doze.

Sigurnost i učinkovitost liječenja jednom dozom lijeka Aranesp svake tri sedmice u smanjivanju potrebe za transfuzijom crvenih krvnih stanica kod pacijenata na hemoterapiji utvrđena je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multinacionalnoj studiji. Ova studija je izvedena na 705 anemičnih pacijenata koji su bolovali od nemijeloične maligne bolesti i primali višecikličnu hemoterapiju. Pacijenti su nasumično dobivali 500 mcg lijeka Aranesp jednom u tri sedmice ili 2,25 mcg/kg jednom sedmično. U obje grupe doza je smanjena 40% od prethodne doze (primjerice, za prvo smanjenje doze, do 300 mcg u grupi koja je dobivala Aranesp jednom u tri sedmice i 1,35 mcg/kg u grupi koja ga je dobivala svake sedmice) ako se hemoglobin povisio za više od 1 g/dL u razdoblju od 14 dana. U grupi koja je uzimala Aranesp jednom u tri sedmice 72% pacijenata je trebalo smanjiti dozu. U grupi koja ga je uzimala jednom sedmično, 75% pacijenata je trebalo smanjiti dozu. Što se tiče učestalosti primanja najmanje jedne transfuzije crvenih krvnih stanica od pete sedmice do kraja faze liječenja, ova studija podupire primjenu doze od 500 mcg jednom u tri sedmice u usporedbi s davanjem jednomsedmično.

U prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji izvedenoj na 344 anemična pacijenta s limfoproliferativnim malignomima koji su primali hemoterapiju, zabilježeno je znatno smanjenje potreba za transfuzijom i poboljšanje hemoglobinskog odgovora ( $p < 0,001$ ). Primijećeno je i poboljšanje kod umora pacijenata mjereno prema "FACT-fatigue" (eng. Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue) skali.

Eritropoetin je faktor rasta koji primarno stimulira stvaranje crvenih krvnih stanica. Receptori eritropoetina mogu biti izraženi na površini različitih stanica tumora.

Preživljavanje i napredovanje tumora bili su ispitivani u pet velikih kontrolisanih studija koje su uključivale ukupno 2833 pacijenta, od kojih su četiri bile dvostruko slijepe placebo kontrolisane studije, a jedna je bila otvorenog tipa. Dvije od studija uključivale su pacijente koji su bili liječeni hemoterapijom. Ciljna koncentracija hemoglobina u dvije studije bila je  $> 13$  g/dL; u ostale tri studije bila je 12-14 g/dL. U studiji otvorenog tipa nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju između pacijenata liječenih s rekombinantnim ljudskim eritropoetinom i kontrolne skupine. U četiri placebo kontrolisane studije rizični omjeri ukupnog preživljavanja su bili između 1,25 i 2,47 u korist kontrolne grupe. Te studije su u usporedbi s kontrolnom grupom pokazale dosljedna neobjašnjena statistički značajna povećanja smrtnosti kod pacijenata koji imaju anemiju povezanu s različitim čestim karcinomima koji su primali rekombinantni ljudski eritropoetin u usporedbi s kontrolnim skupinama. Ishod ukupnog preživljavanja u ispitivanjima nije bio moguće zadovoljavajuće objasniti razlikama u slučajevima tromboze i povezanih komplikacija između onih koji su primili rekobinantni ljudski eritropoetin i onih u kontrolnoj grupi.

U randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji faze 3, 2549 odraslih pacijenata s anemijom koji primaju hemoterapiju za liječenje napredne faze karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC), bili su randomizirani 2:1 na darbepoetin alfa ili placebo i liječeni su na maksimum Hb od 12 g/dL. Rezultati su pokazali neinferiornost za primarnu završnu tačku ukupnog preživljavanja sa srednjim preživljenjem za darbepoetina alfa u odnosu na placebo od 9,5 i 9,3 mjeseca, (stratificirani HR 0,92; 95% CI: 0,83-1,01). Sekundarna završna tačka preživljavanja bez progresije bila je 4,8 i 4,3 mjeseca (stratificirani HR 0,95; 95% CI: 0,87-1,04), isključujući unaprijed definisano povećanje rizika od 15%.

Također provedena sistemska revizija uključivala je više od 9000 pacijenata s karcinomom koji su učestvovali u 57 kliničkih ispitivanja. Meta-analiza podataka ukupnog preživljavanja dala je procjenu tačke rizičnog omjera ukupnog preživljavanja od 1,08 u korist kontrolne grupe (95% CI: 0,99, 1,18; 42 ispitivanja i 8167 bolesnika).

Povećan relativni rizik od tromboemboličnih događaja (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ispitivanja i 6769 pacijenata) zabilježen je kod pacijenata liječenih rekombinantnim ljudskim eritropoetinom. Prema tome, postoji dosljedan dokaz koji pretpostavlja da mogu postojati značajne štetnosti za pacijente s karcinomom koji su liječeni rekombinantnim ljudskim eritropoetinom. Nije jasan obim do kojeg se ti ishodi mogu primijeniti na davanje rekombinantnog ljudskog eritropoetina pacijentima s karcinomom, liječenih hemoterapijom, da bi se postigle koncentracije hemoglobina niže od 13 g/dL, jer je nekoliko pacijenata s tim karakteristikama bilo uključeno u reviziju podataka.

U analizama s izjednačenim podacima pacijenata koje su provedene na više od 13 900 pacijenata s karcinomom (hemo-, radio-, hemoradio- ili bez terapije) u 53 kontrolirana klinička ispitivanja primijenjeno je nekoliko epoetina. Meta-analiza ukupnog preživljenja pokazala je procijenjeni omjer rizika od 1,06 u korist kontrola (95% CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13 933 pacijenata) i za pacijente s karcinomom koji su primali hemoterapiju, ukupni omjer rizika preživljenja je bio 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10 441 pacijent). Meta-analiza je također pokazala stalan i značajan porast relativnog rizika tromboembolijskih incidenata kod pacijenata s karcinomom koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (vidjeti poglavlje 4.4).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Zbog povećanog sadržaja ugljikohidrata, razina darbepoetina alfa ostaje u cirkulaciji iznad minimalne koncentracije potrebne za stimuliranje eritropoeze, i to duže od ekvivalentne molarne doze r-HuEPO-a, što omogućuje isti biološki odgovor, uz rjeđu primjenu darbepoetina alfa.

### Pacijenti s hroničnim zatajenjem bubrega

Farmakokinetika darbepoetina alfa klinički je ispitivana kod pacijenata s hroničnim zatajenjem bubrega tokom intravenske i subkutane primjene. Kod intravenske primjene poluživot darbepoetina alfa je 21 sat (SD 7,5). Izlučivanje darbepoetina alfa je 1,9 mL/sat/kg (SD 0,56) i volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) je otprilike jednak volumenu u plazmi (50 mL/kg). Bioraspoloživost je 37% pri subkutanoj primjeni. Tokom mjesečne primjene darbepoetina alfa, kod subkutanih doza u rasponu od 0,6 do 2,1 mcg/kg, poluživot je bio 73 sata (SD 24). Poluživot darbepoetina alfa primijenjenog subkutano, u usporedbi s intravenskom primjenom, je duži zbog subkutane apsorpcijske kinetike. U kliničkim studijama najmanje nakupljanje primijećeno je u oba načina primjene. Pretkliničke studije pokazale su da je bubrežno izlučivanje minimalno (do 2% od cjelokupnog izlučivanja) i da ne utiče na poluživot darbepoetina alfa.

Analiza podataka iz kliničke studije provedene u Europi na 809 pacijenata, koji su primali Aranesp da bi se procijenila doza potrebna za održavanje hemoglobina, pokazala je da nije primijećena razlika između prosječne sedmične doze primijenjene intravenoznim ili subkutanim putem.

Farmakokinetike darbepoetina alfa kod djece (2 do 16 godina) s hroničnim zatajenjem bubrega koja su primala dijalizu i one koja je nisu primala ocijenjen je praćenjem u razdoblju od dvije sedmice (336 sati) nakon jedne ili dvije subkutane ili intravenske doze. Gdje je korišteno isto vrijeme praćenja, promatrani farmakokinetički podaci i populacija farmakokinetičkog modelinga pokazali su da je farmakokinetika darbepoetina alfa bila slična za djecu i odrasle pacijente s hroničnim zatajenjem bubrega.

U farmakokinetičkom ispitivanju faze 1, nakon intravenske primjene, uočena je razlika od oko 25% između pedijatrijskih i odraslih pacijenata u području ispod krivulje u vremenu 0 do beskonačno ( $AUC_{[0-\infty]}$ ). No, ta razlika je bila manja od dvostrukog raspona u  $AUC_{(0-\infty)}$  za pedijatrijske pacijente.  $AUC_{(0-\infty)}$  je bio sličan između odraslih i djece s hroničnim zatajenjem bubrega nakon subkutane primjene. Poluživot je također bio sličan u odraslih i djece s hroničnim zatajenjem bubrega nakon intravenske i subkutane primjene.

### Pacijenti s karcinomom na hemoterapiji

Nakon subkutano primijenjenih 2,25 mcg/kg odraslom pacijentu s karcinomom, postignuta je prosječna najviša koncentracija darbepoetina alfa od 10,6 ng/mL (SD 5,9) u srednjem vremenu od 91 sat (SD 19,7). Ti parametri bili su dosljedni s farmakokinetikom linearne doze u širokom rasponu doza (0,5 do 8 mcg/kg sedmično i 3 do 9 mcg/kg svake dvije sedmice). Farmakokinetički parametri nisu se promijenili kod višestrukog doziranja tokom 12 sedmica (doziranje svake sedmice ili svake

druge sedmice). Zabilježeno je očekivano umjereno (manje od dvostrukog) povišenje serumske koncentracije kako se približavalo stanju mirovanja, ali nije bilo neočekivanog nakupljanja nakon ponovne primjene. PK studija kod pacijenata s hemoterapijski induciranom anemijom liječenih sa 6,75 mcg/kg darbepoetina alfa primijenjenog subkutano svake tri sedmice u kombinaciji s hemoterapijom, omogućila je potpuno određivanje poluživota. U toj studiji srednji (SD) poluživot bio je 74 (SD 27) sata.

### 5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U svim studijama na štakorima i psima, darbepoetin alfa je pokazao znatno povećanje hemoglobina, hematokrita, broja crvenih krvnih stanica i retikulocita, što odgovara očekivanim farmakološkim učincima. Smatra se da su svi štetni događaji kod vrlo visokih doza povezani s pretjeranim farmakološkim učinkom (smanjena perfuzija tkiva zbog povećane viskoznosti krvi). To uključuje mijelofibrozu i hipertrofiju slezene te širenje EKG-QRS kompleksa u pasa, ali nisu zapaženi disritmija i učinak na QT interval.

Darbepoetin alfa nije pokazao genotoksički potencijal niti je imao učinak na stvaranje nehematoloških stanica *in vitro* ili *in vivo*. U studijama hronične toksičnosti nije zapažen tumorogeni ili neočekivan mutageni odgovor kod bilo kojeg tipa tkiva. Kancerogeni potencijal darbepoetina alfa nije bio procijenjen u dugotrajnim studijama na životinjama.

U studijama izvedenim na štakorima i zečevima nisu primijećeni dokazi o štetnim učincima na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Placentalni pomak bio je minimalan. Nisu primijećene promjene u plodnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

Natrij dihidrogenfosfat  
Natrij hidrogenfosfat  
Natrij klorid  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka studija o inkompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati ili primijeniti kao infuzija s drugim lijekovima.

### 6.3. Rok trajanja

3 godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati punjenje u originalnom pakovanju kako bi se zaštitilo od svjetlosti.

Za ambulantnu upotrebu Aranesp se može jednom izvaditi iz frižidera i držati 7 dana na sobnoj temperaturi (do 25°C). Jednom kad se punjenje izvadi iz frižidera i dostigne sobnu temperaturu (do 25°C), mora se ili upotrijebiti u roku 7 dana ili ukloniti.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma darbepoetina alfa u 0,4 mL (25 mcg/mL).

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 20 mikrograma darbepoetina alfa u 0,5 mL (40 mcg/mL).

Svaka napunjena štrcaljka sadrži 30 mikrograma darbepoetina alfa u 0,3 mL (100 mcg/mL).



Aranesp je dostupan u pakovanjima koja sadrže jednu napunjenu štrcaljku u blisteru.

Štrcaljka je od stakla tipa I, a igla 27 od nehrđajućeg čelika. Zaštitni pokriivač za iglu napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti poglavlje 4.4.

## **6.6. Posebne mjere za odlaganje i druga rukovanja lijekom**

Kartonska kutija sadrži uputstvo sa svim instrukcijama o korištenju i rukovanju.

Aranesp je sterilan lijek, ali bez konzervansa. Ne smije se primjenjivati više od jedne doze. Lijek koji je nakon upotrebe ostao treba ukloniti.

Prije primjene treba pregledati jesu li u lijeku Aranesp prisutne strane čestice. Injicirati se smiju samo bezbojne, bistre ili lagano opalescentne otopine. Napunjena štrcaljka ne smije se tresti. Prije injiciranja punjenje treba držati na sobnoj temperaturi.

Neiskorišten lijek treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

## **6.7 Režim izdavanja**

ZU/Rp. Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa. Izuzetno se izdaje na recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

## **7.NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVAĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

### **Proizvođač gotovog lijeka (administrativno sjedište)**

Amgen (Europe) GmbH  
Suurstoffi 22, 6343 Risch-Rotkreuz, Švicarska

### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandija

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Amicus Pharma doo  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **8.BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

10 mcg/0,4 mL, otopina za injekciju u napunjenoj

štrcaljki: **04-07.3-2-1464/22 od 30.06.2023. godine;**

20 mcg/0,5 mL, otopina za injekciju u napunjenoj

štrcaljki: **04-07.3-2-1465/22 od 30.06.2023. godine;**

30 mcg/0,3 mL, otopina za injekciju u napunjenoj

štrcaljki:

**04-07.3-2-1466/22 od 30.06.2023. godine**

Datum revizije: 30.06.2023. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
30.6.2023.**