FASS

Aranesp®

M R_{xs} F_f

Amgen

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 300 mikrog
(Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.)

Särskilt läkemedel

Medel mot anemi

Aktiv substans:
Darbepoetin alfa

ATC-kod:
B03XA02

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:
Aranesp® injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mikrog, 15 mikrog, 20 mikrog, 30 mikrog, 40 mikrog, 50 mikrog, 60 mikrog, 80 mikrog, 100 mikrog, 130 mikrog, 150 mikrog, 300 mikrog och 500 mikrog; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 mikrog, 15 mikrog, 20 mikrog, 30 mikrog, 40 mikrog, 50 mikrog, 60 mikrog, 80 mikrog, 100 mikrog, 130 mikrog, 150 mikrog, 300 mikrog och 500 mikrog;

Aranesp injektionsvätska, lösning 25 mikrog, 40 mikrog, 60 mikrog, 100 mikrog, 200 mikrog och 300 mikrog

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 19 februari 2021.

Indikationer

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt (CRF) (se avsnitt Dosering).

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Otillräckligt kontrollerad hypertoni.

Dosering

Behandling med Aranesp bör initieras av läkare med erfarenhet av ovannämnda indikationer.

Dosering

Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna och barn med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och samlad sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Aranesp bör

administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte behandlas med hemodialys för att undvika att punktera perifera vener.

Patienterna bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända effektiva dosen av Aranesp används för att ge tillräcklig kontroll av symtomen på anemi, samtidigt som man bibehåller en hemoglobinkoncentration under eller på 12 g/dl (7,5 mmol/l). Man bör vara försiktig med att trappa upp Aranesp-doser hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med dålig hemoglobinrespons på Aranesp bör alternativa förklaringar till den dåliga responsen övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

På grund av variationer hos den enskilda patienten kan ibland enstaka hemoglobinvärden som ligger över eller under den önskade hemoglobinnivån för en patient observeras. Variabiliteten i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med hänsyn till målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan. En ökning av hemoglobinnivån med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt beskrivning.

Behandlingen med Aranesp är uppdelad i två faser, korrektionsfas och underhållsfas. Vägledning ges separat för vuxna och barn.

Vuxna med kronisk njursvikt

Korrektionsfas:

Startdos med subkutan eller intravenös administrering är 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion en gång i veckan. Till patienter som inte behandlas med dialys kan alternativt följande startdos också administreras subkutant som en injektion: 0,75 µg/kg en gång varannan vecka eller 1,5 µg/kg en gång per månad. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (med mindre än 1 g/dl (0,6 mmol/l) på fyra veckor), justeras dosen upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fyra veckor, ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Underhållsfas:

Till dialyspatienter kan Aranesp fortsätta att ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Dialyspatienter

som går över från dosering med Aranesp en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan.

Hos patienter som inte behandlas med dialys kan Aranesp fortsätta att ges som en injektion en gång i veckan, en gång varannan vecka eller en gång per månad. När patienter som ges Aranesp en gång varannan vecka har uppnått önskad hemoglobinnivå, kan Aranesp ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Dosen ska vid behov titreras för att bibehålla önskad hemoglobinnivå.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fyra veckor ska dosen reduceras med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Kliniska studier har visat att vuxna patienter som får r-HuEPO en, två eller tre gånger i veckan kan övergå till Aranesp en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen av Aranesp (µg/vecka) kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 200. Den initiala dosen varannan vecka av Aranesp (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen av r-HuEPO som administrerats under en tvåveckorsperiod divideras med 200. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Aranesp ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Barn med kronisk njursvikt

Behandling av barn under 1 år har inte studerats i randomiserade kliniska prövningar (se avsnitt Farmakodynamik).

Korrektionsfas:

För patienter ≥ 1 år är startdosen vid subkutan eller intravenös administrering 0,45 µg/kg kroppsvikt, givet som en injektion, en gång i veckan. Alternativt kan patienter som inte behandlas med dialys få en startdos på 0,75 µg/kg som en subkutan injektion en gång varannan vecka. Om hemoglobinnivån inte ökar tillräckligt (med mindre än 1 g/dl (0,6 mmol/l) på fyra veckor), justeras dosen

upp med ungefär 25 %. Dosökning ska inte göras oftare än en gång var fjärde vecka.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fyra veckor ska dosen reduceras med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka tills den har stabiliserats. Därefter kan hemoglobinnivån kontrolleras med längre intervall.

Korrigering av anemi hos pediatriska patienter med dosering av Aranesp en gång per månad har inte studerats.

Underhållsfas:

Hos barn ≥ 1 år kan Aranesp i underhållsfasen ges som en injektion en gång i veckan eller en gång varannan vecka. Patienter under 6 år kan behöva högre doser för underhåll av hemoglobinnivån än patienter över denna ålder. Dialyspatienter som går över från dosering med Aranesp en gång i veckan till en gång varannan vecka ska initialt få en dos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång i veckan.

När hemoglobinnivån har uppnåtts med dosering en gång varannan vecka hos patienter ≥ 11 år som inte står på dialys kan Aranesp ges subkutant en gång per månad med en startdos som är dubbelt så hög som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Kliniska data från barnpatienter har visat att patienter som får r-HuEPO två eller tre gånger i veckan kan gå över till Aranesp en gång i veckan, och att de som får r-HuEPO en gång i veckan kan gå över till Aranesp en gång varannan vecka. Den initiala veckodosen (µg/vecka) för barn som får Aranesp en gång i veckan kan beräknas genom att den totala veckodosen r-HuEPO (IE/vecka) divideras med 240. Den initiala dosen för barn som får Aranesp varannan vecka (µg/varannan vecka) kan beräknas genom att den totala kumulativa dosen r-HuEPO som ges under en tvåveckorsperiod divideras med 240. Individuella skillnader gör att det vanligen är nödvändigt med titrering till optimal dosering för enskilda patienter. När Aranesp ersätter r-HuEPO bör samma administreringssätt användas och hemoglobinnivån kontrolleras varje eller varannan vecka.

Dosen ska vid behov titreras för att bibehålla önskad hemoglobinnivå.

Om dosen måste justeras för att hemoglobinnivån ska ligga kvar på önskad nivå, rekommenderas en dosjustering med ungefär 25 %.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fyra veckor ska dosen reduceras med cirka 25 %, beroende på ökningstakten. Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska en dosreduktion övervägas. Om hemoglobinnivån

fortsätter att öka ska dosen reduceras med cirka 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka efter en dosreduktion ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills hemoglobinnivån börjar sjunka. Då ska behandlingen återupptas med en dos som är cirka 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienter som börjar med dialys under behandling med Aranesp bör övervakas noggrant för tillräcklig kontroll av hemoglobinnivån.

När dosen eller schemat har justerats kontrolleras hemoglobinnivån varje till varannan vecka. I underhållsfasen bör dosen inte ändras oftare än varannan vecka.

Om administreringssättet ändras måste dosen vara oförändrad och hemoglobinnivån kontrolleras varje till varannan vecka så att lämplig dosjustering kan göras för att hålla hemoglobinnivån på önskad nivå.

Behandling av symtomgivande kemoterapiinducerad anemi hos patienter med cancer

Hos patienter med anemi (t.ex. hemoglobinnivå ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) bör Aranesp administreras subkutant för att öka hemoglobinnivån till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anemisymtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och samlad sjukdomsbild; en läkares bedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variationer hos den enskilda patienten kan ibland enstaka hemoglobinvärden som ligger över eller under den önskade hemoglobinnivån för en patient observeras. Variabiliteten

i hemoglobinvärde ska hanteras genom dosjustering, med hänsyn till målintervallet för hemoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) till 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ett ihållande hemoglobinvärde som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas; vägledning för lämplig dosjustering vid hemoglobinvärden som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Rekommenderad startdos är 500 µg (6,75 µg/kg) given en gång var tredje vecka eller en dos på 2,25 µg/kg kroppsvikt en gång i veckan. Om patientens kliniska respons (trötthet, hemoglobinsvar) är otillräcklig efter nio veckor, kan det hända att ytterligare behandling inte är effektiv.

Behandlingen med Aranesp bör sättas ut ungefär fyra veckor efter avslutad kemoterapi.

När behandlingsmålet för den enskilda patienten har uppnåtts, ska dosen sänkas med 25 till 50 % för att säkerställa att lägsta godkända dos av Aranesp används för att bibehålla hemoglobinnivån på en nivå som kontrollerar anemisymtomen. Lämplig dostitrering mellan 500 µg, 300 µg och 150 µg bör övervägas.
Patienterna ska kontrolleras noggrant och om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska dosen reduceras med cirka 25 till 50 %. Behandlingen med Aranesp ska tillfälligt avbrytas om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med cirka 25 % lägre dos än tidigare dos efter att hemoglobinnivåerna sjunkit till 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller lägre.

Om hemoglobinnivån ökar med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) på 4 veckor, ska dosen sänkas med 25 till 50 %.

Administreringssätt

Aranesp kan administreras subkutant av patienten eller en vårdare som har fått utbildning av en läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Aranesp administreras antingen subkutant eller intravenöst såsom beskrivs i doseringsavsnittet.
Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.
Aranesp levereras i en förfylld spruta färdig att användas.

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Aranesp förfylld injektionspenna får endast administreras subkutant.
Variera injektionsställe för att undvika obehag vid injektionsstället.
Aranesp levereras i en förfylld injektionspenna färdig att användas.

Aranesp 25, 40, 60, 100, 200, 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Aranesp administreras antingen subkutant eller intravenöst såsom beskrivs i doseringsavsnittet.
Variera injektionsställe och injicera långsamt för att undvika obehag vid injektionsstället.
Aranesp levereras i en injektionsflaska färdig att användas.

Anvisningar för användning, hantering samt destruktion finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Allmänt

För att förbättra spårbarheten hos erytropoesstimulerande läkemedel (ESA) ska varunamnet på administrerat ESA antecknas (eller anges) tydligt i patientjournalen.

Blodtrycket ska kontrolleras hos alla patienter, särskilt under inledande behandling med Aranesp. Om blodtrycket är svårkontrollerat trots att lämpliga åtgärder satts in, kan hemoglobinnivån sänkas genom att dosen av Aranesp minskas eller sätts ut (se avsnitt Dosering). Fall av allvarlig hypertoni, inklusive hypertensiv kris, hypertensiv encefalopati och krampanfall, har observerats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlats med Aranesp.

För att säkerställa en optimal erytropoes ska järnstatus kontrolleras hos alla patienter före och under behandling. Behandling med järntillskott kan vara nödvändigt.

Om patienten inte svarar på behandlingen med Aranesp ska orsaken klarläggas. Brist på folsyra, järn eller vitamin B12 reducerar ESA:s effektivitet och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumtoxicitet, underliggande hematologiska sjukdomar, eller benmärgsfibros kan negativt påverka behandlingsresultatet. Retikulocyträkning bör övervägas som en del av bedömningen. Om de vanligaste orsakerna till

uteblivet behandlingssvar har uteslutits och patienten har retikulocytopeni, bör en undersökning av benmärgen övervägas. Om fyndet från benmärgen stämmer överens med PRCA, bör test av anti-erytropoietinantikroppar utföras.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner. I samband med att behandlingen ordineras ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Aranesp omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys på grund av Aranesp, får behandling med Aranesp aldrig återupptas hos denna patient.

Erytroblastopeni som orsakas av neutraliserade antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med ESA, inklusive Aranesp. Detta har företrädesvis rapporterats hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla erytropoietiska proteiner och patienter som misstänkts ha eller har visat sig ha neutraliserade antikroppar mot erytropoietin bör inte ställas över på Aranesp (se avsnitt Biverkningar).

En paradoxal minskning av hemoglobin och utveckling av allvarlig anemi förenad med lågt retikulocytantal ska föranleda seponering av behandling med epoetin och utförande av test för anti-erytropoietinantikroppar. Fall har rapporterats hos patienter

med hepatit C som behandlats med interferon och ribavirin vid samtidig behandling med epoetiner. Epoetiner är inte godkända för behandling av anemi associerad med hepatit C.

Aktiv leversjukdom var ett exklusionskriterium i alla studier med Aranesp, och det finns därför inga data tillgängliga från patienter med nedsatt leverfunktion. Då levern troligen är den främsta elimineringsvägen för darbepoetin alfa och r-HuEPO bör Aranesp användas med försiktighet till patienter med leversjukdom.

Aranesp ska användas med försiktighet till patienter med sicklecellanemi.

Missbruk av Aranesp hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hematokritvärdet. Detta kan leda till livshotande hjärt/kärl-komplikationer.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan, eller på den förfyllda injektionspennan, innehåller torrt naturgummi (latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

Aranesp bör användas med försiktighet till patienter med epilepsi. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som får Aranesp.

Den rapporterade risken för trombotiska vaskulära händelser bör vägas noggrant mot de förväntade fördelarna av behandling med darbepoetin alfa, särskilt hos patienter med befintliga riskfaktorer för trombotiska vaskulära händelser, inklusive fetma och tidigare historik av trombotiska vaskulära händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebrovaskulära händelser).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Patienter med kronisk njursvikt

Hos patienter med kronisk njursvikt ska hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen för målvärdet för hemoglobinkoncentration som rekommenderas i avsnitt Dosering. I kliniska studier har en ökad risk för dödsfall, allvarliga kardiovaskulära eller cerebrovaskulära händelser, inklusive stroke, och vaskulär access-trombos observerats när ESA administrerades för att nå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Försiktighet ska iakttas vid upptrappning av Aranesp-doser hos patienter med kronisk njursvikt, eftersom höga, kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för mortalitet, samt allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Hos patienter med dålig hemoglobinrespons på epoetiner bör alternativa förklaringar till dålig respons övervägas (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

Kontrollerade kliniska studier har inte visat några signifikanta fördelar som kan tillskrivas administration av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen stiger över den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och undvika blodtransfusion.

Järntillskott rekommenderas till alla patienter med serumferritinvärden under 100 µg/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 %.

Kaliumnivån i serum bör kontrolleras regelbundet under behandling med Aranesp. Förhöjt kalium har rapporterats hos några få patienter som behandlats med Aranesp. Ett orsakssamband har dock inte kunnat fastställas. Om en förhöjd eller stigande kaliumnivå observeras bör utsättande av Aranesp övervägas till dess nivån har korrigerats.

Cancerpatienter

Effekter på tumörväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta. Som för alla tillväxtfaktorer finns det en risk för att epoetiner kan stimulera tillväxten av tumörer. I flera kontrollerade studier har epoetiner inte visat sig förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi i samband med cancer.

I kontrollerade kliniska studier har användning av Aranesp och andra ESA visat:

- kortare tid till tumörprogression hos strålbehandlade patienter med långt framskriden huvud- och halscancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde som överstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l). Det finns ingen indikation för ESA användning hos denna patientgrupp.

- kortare total överlevnad och ökat antal dödsfall till följd av sjukdomsprogression vid 4 månader hos

kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l).

- ökad risk för dödsfall när ESA ges för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling. Det finns ingen indikation för ESA hos denna patientgrupp.
- en observerad ökning på 9 % av risken för fortskridande sjukdom eller dödsfall i den grupp som får epoetin alfa plus standardomvårdnad enligt en primäranalys och en ökning på 15 % av risken som inte statistiskt kan uteslutas hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer som behandlas med ESA för att nå ett hemoglobinvärde på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).
- non-inferiority för darbepoetin alfa gentemot placebo vad gäller total överlevnad och progressionsfri överlevnad hos kemoterapibehandlade patienter med långt framskridet icke-småcelligt lungkarcinom som behandlas med kemoterapi för att nå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,5 mmol/l) (se avsnitt Farmakodynamik).

Med hänsyn till ovanstående bör blodtransfusion väljas i första hand i vissa kliniska situationer vid behandling av anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en risk-/nyttabedömning som görs tillsammans med den enskilda patienten, varvid det specifika kliniska sammanhanget bör beaktas. Faktorer som ska övervägas vid bedömningen bör inkludera tumörtypen och dess stadium,

graden av anemi, förväntad livslängd, den miljö patienten behandlas i samt patientens önskemål (se avsnitt Farmakodynamik).

Om hemoglobinnivån överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solida tumörer eller lymfoproliferativa maligniteter måste dosanpassningen beskriven i avsnitt Dosering följas noga för att minska den potentiella risken för tromboemboliska händelser. Trombocyttal och hemoglobinnivå ska också kontrolleras regelbundet.

Interaktioner

Hittills erhållna kliniska resultat indikerar inga interaktioner mellan darbepoetin alfa och andra substanser. Det finns dock en potentiell risk för interaktion med substanser som i hög grad binds till röda blodkroppar som t.ex. ciklosporin, takrolimus. Om Aranesp ges samtidigt med någon av dessa behandlingar ska blodkoncentrationen av dessa substanser följas och dosen justeras när hemoglobinvärdet stiger.

Graviditet

Det har inte genomförts några adekvata och välkontrollerade studier med Aranesp hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Förskrivning av Aranesp till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är okänt om Aranesp utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Aranesp efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Trafik

Aranesp har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som har associerats med Aranesp är hypertoni, stroke , tromboemboliska händelser, kramper, allergiska reaktioner, utslag/erytem och erytroblastopeni (PRCA), se avsnitt Varningar och försiktighet.

Smärta vid injektionsstället rapporterades som orsakad av behandlingen i studier där Aranesp administrerades genom subkutan injektion. Obehaget vid injektionsstället var i allmänhet lindrigt och övergående till sin natur, och inträffade framför allt efter den första injektionen.

Biverkningar i tabellform

Incidensen av biverkningar anges nedan efter organssystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, <

1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Data presenteras separat för patienter med kronisk njursvikt och patienter med cancer, vilket avspeglar de olika biverkningsprofiler som förekommer i dessa patientgrupper.

Patienter med kronisk njursvikt

Data från kontrollerade studier inkluderade 1 357 patienter, 766 som fick Aranesp och 591 patienter som fick r-HuEPO. I Aranesp-gruppen behandlades 83 % med dialys och 17 % behandlades inte med dialys. Stroke identifierades som en biverkning i ytterligare en klinisk studie (TREAT, se avsnitt Farmakodynamik).

Incidensen av biverkningar i kontrollerade kliniska studier och efter lanseringen är:

MedDRA organsystemklass	Incidens hos försökspersoner	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens[2]	Erytroblastopeni (PRCA)
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighet[a]
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Stroke[b]
	Mindre vanliga[1]	Kramper
Hjärtat	Mycket vanliga	Hypertoni
Blodkärl	Mindre vanliga	Tromboemboliska händelser[c]

MedDRA organsystemklass	Incidens hos försökspersoner	Biverkning
	Mindre vanliga[1]	Trombos i vaskulär di alysaccess[d]
Hud och subkutan vä vnad	Vanliga	Utslag/erytem[e]
	Ingen känd frekvens[2]	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epider mal nekrolys, erythema multiforme, blåsor, hudfjällning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid injektionsstället
	Mindre vanliga[1]	Blåmärken vid injektionsstället Blödning vid injektionsstället

Källa: Innefattar 5 randomiserade, dubbelblinda studier med aktiv kontroll (970200, 970235, 980117, 980202 och 980211) med undantag för biverkningen stroke som identifierades som en biverkning i TREAT-studien (studie 20010184).

[1] Biverkningar som identifierats efter lanseringen. Enligt *A Guideline on Summary of Product Characteristics* (revision 2, september 2009) identifierades frekvensen av biverkningar efter lanseringen med hjälp av ”regeln om tre”.

[2] Förekommer hos okänt antal användare.

[a] Överkänslighetshändelser innefattar alla händelser som är överkänslighet enligt SMQ (*Standard MedDRA Query*).

[b] Strokehändelser innefattar (föredragen term, PT) hemorragisk stroke, ischemisk stroke, cerebrovaskulär händelse och stroke under utveckling.

[c] Tromboemboliska händelser (biverkningar) innefattar (föredragen term, PT) artäremboli, tromboflebit, trombos och ventrombos i extremitet.

[d] Trombos i vaskulär dialysaccess innefattar alla biverkningar som är trombos i vaskulär dialysaccess enligt AMQ (*Amgen MedDRA Query*).

[e] Utslagsbiverkningar innefattar (föredragen term, PT) utslag, pruritiskt utslag, makulärt utslag, generaliserat utslag och erytem.

Cancerpatienter

Biverkningar fastställdes baserat på sammanslagna data från åtta randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av Aranesp med totalt 4 630 patienter (Aranesp 2 888, placebo 1 742). Patienter med solida tumörer (t.ex. lung-, bröst-, kolon-, äggstockscancer) och lymfoida maligniteter (t.ex. lymfom, multipelt myelom) rekryterades till de kliniska studierna.

Incidensen av biverkningar i kontrollerade kliniska studier och efter lanseringen är:

MedDRA organsystemklass	Incidens hos försökspersoner	Biverkning
Immunsystemet	Mycket vanliga	Överkänslighet[a]
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga[1]	Kramper
Hjärtat	Vanliga	Hypertoni

Blodkärl	Vanliga	Tromboemboliska händelser[b], inklusive l ungemboli
Hud och subkutan vä vnad	Vanliga	Utslag/erytem[c]
	Ingen känd frekvens[2]	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epider mal nekrolys, erythema multiforme, blåsor, hudfjällning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Ödem[d]
	Vanliga	Smärta vid injektionsstället[e]
	Mindre vanliga[1]	Blåmärken vid injektionsstället Blödning vid injektionsstället

[1] Biverkningar som identifierats efter lanseringen. Enligt *A Guideline on Summary of Product Characteristics* (revision 2, september 2009) identifierades frekvensen av biverkningar efter lanseringen med hjälp av ”regeln om tre”.

[2] Förekommer hos okänt antal användare.
Källa: innefattar 8 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (980291 - schema 1 och 2, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 och 20070782).

[a] Överkänslighetshändelser innefattar alla händelser som är överkänslighet enligt SMQ (*Standard MedDRA Query*).

[b] Tromboemboliska händelser (biverkningar) innefattar (föredragen term, PT) emboli, trombos, djup ventrombos, trombos i halsven, ventrombos, artärtrombos, ventrombos i bäcken, perifer emboli,

lungemboli och trombos i enhet från MedDRA:s systemorganklass (SOC) *Product issues* (produktrelaterade fel och händelser).

[c] Utslagsbiverkningar innefattar (föredragen term, PT) utslag, pruritiskt utslag, generaliserat utslag, papulärt utslag, erytem, exfoliativt utslag, makulopapulärt utslag, vesikulärt utslag och pustulärt utslag från MedDRA:s systemorganklass (SOC) *Infections and infestations* (infektioner och infestationer).

[d] Ödem innefattar (föredragen term, PT) perifert ödem, ödem, generaliserat ödem, ödem på grund av hjärtsjukdom och ansiktsödem.

[e] Biverkningar av typen smärta vid injektionsstället innefattar (föredragen term, PT) smärta vid injektionsstället, smärta vid administreringsstället, smärta vid kateterstället, smärta vid infusionsstället och smärta vid kärlpunktionsstället.

Beskrivning av valda biverkningar

Patienter med kronisk njursvikt

Stroke rapporterades som en vanlig biverkning hos patienter med kronisk njursvikt i TREAT (se avsnitt Farmakodynamik).

I enstaka fall har neutraliserande anti-erytropoitinantikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) rapporterats vid behandling med Aranesp, huvudsakligen hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas subkutant. Om PRCA diagnostiserats ska behandlingen med Aranesp avbrytas och patienterna bör inte behandlas med något annat rekombinant erytropoetiskt protein (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Incidensen av samtliga överkänslighetsreaktioner baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes vara mycket vanlig hos patienter med kronisk njursvikt. Överkänslighetsreaktioner var också mycket vanliga i placebogrupperna. Allvarliga fall av överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, allergisk bronkospasm, hudutslag och urtikaria, har rapporterats efter lanseringen i samband med användning av darbepoetin alfa.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kramper har rapporterat hos patienter som får darbepoetin alfa (se avsnitt Varningar och försiktighet). Incidensen baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes vara mindre vanlig hos patienter med kronisk njursvikt.

Hos patienter med kronisk njursvikt som behandlas med hemodialys har händelser av trombos i vaskulär dialysaccess (såsom komplikation med vaskulär access, trombos i arteriovenös fistel, grafttrombos, shunttrombos, komplikation på stället för arteriovenös fistel osv.) rapporterats i data efter lanseringen. Incidensen baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes vara mindre vanlig.

Cancerpatienter

Hypertoni har observerats hos patienter med cancer efter lanseringen (se avsnitt Varningar och försiktighet). Incidensen baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes

vara vanlig hos såväl patienter med cancer som i placebogrupperna.

Överkänslighet har observerats hos patienter med cancer efter lanseringen. Incidensen av samtliga överkänslighetsreaktioner baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes vara mycket vanlig hos patienter med cancer. Överkänslighetsreaktioner var också mycket vanliga i placebogrupperna. Allvarliga fall av överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem, allergisk bronkospasm, hudutslag och urtikaria, har rapporterats i samband med användning av darbepoetin alfa.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kramper har rapporterats efter lanseringen hos patienter som får darbepoetin alfa (se avsnitt Varningar och försiktighet). Incidensen baserades på kliniska prövningsdata och biverkningen bedömdes vara mindre vanlig hos patienter med cancer. Kramper var vanliga i placebogrupperna.

Pediatrisk population med kronisk njursvikt

Ingen av studierna på barn med kronisk njursvikt visade några andra biverkningar än de som förekommer hos vuxna patienter (se avsnitt Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Den maximala mängd Aranesp som kan administreras säkert i en engångsdos eller i flera doser har inte fastställts. Behandling med Aranesp kan leda till polycytemi om inte hemoglobinnivåerna övervakas noggrant och dosen justeras i enlighet därmed. Fall av svår hypertoni har observerats efter överdosering med Aranesp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vid förekomst av polycytemi ska Aranesp tillfälligt sättas ut (se avsnitt Dosering). Om det är kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Humant erytropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som stimulerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erytropoietinreceptorn på erytrocyternas stamceller i benmärgen. Bildningen av erytropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erytropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till anemin är bristen på erytropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erytropoietinbristen och ett minskat svar av erytrocyternas stamceller på endogent erytropoietin signifikant till anemin.

Farmakodynamisk effekt

Darbepoetin alfa stimulerar erytropoesen med samma mekanism som det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har fem kvävekopplade kolhydratkedjor medan det endogena hormonet och rekombinanta erytropoietiner (r-HuEPO) har tre. De extra sockergrupperna går ej att särskilja från dem på det endogena hormonet. Darbepoetin alfa har på grund av sin högre kolhydrathalt en längre terminal halveringstid än r-HuEPO och har följaktligen större aktivitet *in vivo*. Trots dessa olikheter behåller darbepoetin alfa en mycket smal specificitet för erytropoietinreceptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med kronisk njursvikt

I två kliniska studier löpte patienter med kronisk njursvikt större risk att dö och att drabbas av allvarliga kardiovaskulära händelser när de fick ESA för att nå högre kontra lägre hemoglobinnivåer (13,5 g/dl (8,4 mmol/l) kontra 11,3 g/dl (7,1 mmol/l); 14 g/dl (8,7 mmol/l) kontra 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

I en randomiserad, dubbelblind korrektionsstudie (n = 358) som jämförde dosering en gång varannan vecka med dosering en gång per månad hos patienter med kronisk njursvikt, som inte behandlades med dialys, hade darbepoetin alfa en gång per månad inte sämre effekt än dosering en gång varannan vecka för korrigering av anemi. Den genomsnittliga (medianvärde; kvartil 1, kvartil 3) tiden tills korrektion av hemoglobin uppnåddes (ökning med ≥ 10,0 g/dl och ≥ 1,0 g/dl från baslinjen) var 5 veckor för både en gång varannan vecka (3, 7 veckor) och en gång per månad (3, 9 veckor). Under utvärderingsperioden (vecka 29-33) var den genomsnittliga (95 % KI) ekvivalenta veckodosen 0,20 (0,17, 0,24) µg/kg för gruppen som doserades en gång varannan vecka och 0,27 (0,23, 0,32) µg/kg i gruppen som doserades en gång per månad.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (TREAT) på 4 038 patienter med kronisk njursvikt som inte behandlades med dialys och som hade typ 2-diabetes och hemoglobinnivåer ≤ 11 g/dl, fick patienterna antingen behandling med darbepoetin alfa tills de nått hemoglobinnivån 13 g/dl eller placebo (med darbepoetin alfa som akutläkemedel vid hemoglobinvärden under 9 g/dl). Studien uppfyllde inte det primära syftet att visa en minskad risk för mortalitet av alla orsaker eller kardiovaskulär morbiditet (darbepoetin alfa kontra placebo; HR 1,05, 95 % KI

(0,94, 1,17)), eller mortalitet av alla orsaker eller terminal njursvikt (ESRD) (darbepoetin alfa kontra placebo; HR 1,06, 95 % KI (0,95, 1,19)). Analys av de enskilda komponenterna i de sammansatta effektmåtten visade följande HR (95 % KI): dödsfall 1,05 (0,92, 1,21), kronisk hjärtsvikt (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), myokardinfarkt (MI) 0,96 (0,75, 1,23), stroke 1,92 (1,38, 2,68), sjukhusinläggning för myokardischemi 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

Poolade post-hocanalyser av kliniska studier av erytropoesstimulerande medel (ESA) har utförts hos patienter med kronisk njursvikt (patienter som behandlas med dialys, som inte behandlas med dialys, hos diabetiker samt icke-diabetiker). En tendens till ökad riskskattning för totalmortalitet, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser kopplat till högre kumulativa ESA-doser, oberoende av diabetes- eller dialysstatus, har observerats (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

I en randomiserad klinisk studie fick 114 pediatriska patienter i åldern 2 till 18 år med kronisk njursjukdom, som behandlades med dialys eller som inte behandlades med dialys, som var anemiska (hemoglobin < 10,0 g/dl) och inte behandlades med en ESA, darbepoetin alfa varje vecka (n = 58) eller en gång varannan vecka (n = 56) för korrigering av anemi. Hemoglobinkoncentrationerna korrigerades till ≥ 10 g/dl hos > 98 % (p < 0,001) av de pediatriska patienter som fått darbepoetin alfa en gång varje vecka och hos 84 % (p = 0,293) av de som fått darbepoetin alfa en gång varannan vecka. Vid den tidpunkt då hemoglobin ≥ 10,0 g/dl först uppnåtts var den genomsnittliga (SD) viktjusterade dosen 0,48 (0,24) µg/kg (intervall: 0,0 till 1,7 µg/kg) per vecka för gruppen som fick medlet

en gång varje vecka och 0,76 (0,21) µg/kg (intervall: 0,3-1,5 µg/kg) varannan vecka för gruppen som fick medlet varannan vecka.

I en klinisk studie på 124 pediatriska patienter med kronisk njursvikt, som fick eller inte fick dialys, i åldern 1 till 18 år, randomiserades patienter som var stabila på epoetin alfa till att få antingen darbepoetin alfa administrerat en gång varje vecka (subkutant eller intravenöst) med ett doskonverteringsförhållande på 238:1, eller till att fortsätta behandling med epoetin alfa med den aktuella dosen, schemat och administreringsvägen. Det primära effektmåttet [förändring i hemoglobinnivån mellan baslinjen och utvärderingsperioden (vecka 21-28)] var jämförbart mellan de två grupperna. Den genomsnittliga hemoglobinnivån för r-HuEPO och darbepoetin alfa vid baslinjen var 11,1 (SD 0,7) g/dl respektive 11,3 (SD 0,6) g/dl. Den genomsnittliga hemoglobinnivån vid vecka 28 för r-HuEPO och darbepoetin alfa var 11,1 (SD 1,4) g/dl respektive 11,1 (SD 1,1) g/dl.

I en europeisk observationell registerstudie, som rekryterade 319 pediatriska patienter med kronisk njursjukdom (13 (4,1 %) patienter < 1 år, 83 (26,0 %) patienter 1-< 6 år, 90 (28,2 %) patienter 6-< 12 år, och 133 (41,7 %) patienter ≥ 12 år) som fick darbepoetin alfa, varierade de genomsnittliga hemoglobinkoncentrationerna mellan 11,3 och 11,5 g/dl och genomsnittliga viktjusterade darbepoetin alfa-doser förblev relativt konstanta (mellan 2,31 µg/kg/månad och 2,67 µg/kg/ månad) över studieperioden för hela studiepopulationen.

I dessa studier identifierades inga meningsfulla skillnader mellan säkerhetsprofilen för pediatriska patienter och den som tidigare rapporterats för vuxna patienter (se avsnitt Biverkningar).

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

EPO-ANE-3010, en randomiserad, öppen, multicenterstudie, utfördes på 2 098 anemiska kvinnor med metastaserande bröstcancer som fick första linjens eller andra linjens kemoterapi. Detta var en noninferiority-studie utformad för att utesluta en riskökning på 15 % för tumörprogression eller dödsfall av epoetin alfa plus standardomvårdnad jämfört med enbart standardomvårdnad. Vid tidpunkten för cutoff för kliniska data var den progressionsfria medianöverlevnaden enligt forskarens bedömning av sjukdomsprogressionen 7,4 månader i varje grupp (HR 1,09, 95 % KI: 0,99, 1,20), vilket indikerar att studiemålet inte uppfylldes. Signifikant färre patienter fick erytrocyttransfusioner i gruppen som fick epoetin alfa plus standardomvårdnad (5,8 % kontra 11,4 %). Dock hade signifikant fler patienter trombotiska vaskulära händelser i gruppen som fick epoetin alfa plus standardomvårdnad (2,8 % kontra 1,4 %). Vid den slutliga analysen rapporterades 1 653 dödsfall. Den totala medianöverlevnaden i gruppen som fick epoetin alfa plus standardomvårdnad var 17,8 månader jämfört med 18,0 månader i gruppen som enbart fick standardomvårdnad (HR 1,07, 95 % KI: 0,97, 1,18). Mediantiden till progression baserad på av forskaren fastställd fortskridande sjukdom var 7,5 månader i gruppen som fick epoetin alfa plus standardomvårdnad och 7,5 månader i gruppen som fick standardomvårdnad (HR 1,099, 95 % KI: 0,998, 1,210). Mediantiden till progression baserad på av IRC fastställd fortskridande sjukdom var 8,0 månader i gruppen som fick epoetin alfa plus standardomvårdnad och 8,3 månader i gruppen som fick standardomvårdnad (HR 1,033, 95 % KI: 0,924, 1,156).

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie på 314 patienter med lungcancer som behandlades med platinabaserad kemoterapi erhölls en signifikant minskning av transfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Resultat från kliniska studier har visat att darbepoetin alfa har liknande effekt då det ges som en injektion antingen en gång var tredje vecka, en gång varannan vecka eller en gång per vecka utan någon ökning av totaldosen.

Säkerhet och effekt med en dos Aranesp var tredje vecka för att minska behovet av transfusion av röda blodkroppar till patienter som genomgår kemoterapi bedömdes i en randomiserad, dubbelblind multinationell studie. Studien genomfördes på 705 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter som fick flera kemoterapicykler. Patienterna randomiserades till att få 500 µg Aranesp en gång var tredje vecka eller 2,25 µg/kg en gång i veckan. I båda grupperna sänktes dosen med 40 % i förhållande till den tidigare dosen (t.ex. för den första dossänkningen, till 300 µg i gruppen som fick Aranesp en gång var tredje vecka och till 1,35 µg/kg i gruppen som fick Aranesp en gång i veckan) om hemoglobinvärdet ökade med mer än 1 g/dl under en 14-dagarsperiod. I gruppen som fick Aranesp var tredje vecka behövde 72 % av patienterna dossänkningar. I gruppen som fick Aranesp en gång i veckan behövde 75 % av patienterna dossänkningar. Denna studie visar att 500 µg en gång var tredje vecka är jämförbart med administrering en gång i veckan vad avser incidensen av försökspersoner som fick minst en transfusion av röda blodkroppar från vecka 5 till slutet av behandlingsfasen.

I en prospektiv, randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie på 344 anemiska patienter med lymfoproliferativa malignitet er som behandlades med kemoterapi, minskade transfusionsbehovet signifikant och hemoglobinsvaret förbättrades ($p < 0,001$). Även minskad trötthet, mätt med ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skalan, observerades.

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på olika tumörcellers yta.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2 833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i två studier och 12-14 g/dl i övriga tre studier. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig, statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi associerad med olika vanliga cancertyper och som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte på ett tillfredsställande sätt förklaras av skillnaderna i incidensen av trombos och trombosrelaterade komplikationer mellan patienter som fått rekombinant humant erytropoietin och patienter i kontrollgruppen.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie av 2 549 vuxna kemoterapibehandlade anemiska patienter med långt framskridet icke-småcelligt lungkarcinom (NSCLC) randomiserades patienterna 2:1 till darbepoetin alfa eller placebo och behandlades för att nå ett högsta hemoglobinvärde på 12 g/dl. Resultaten visade på non-inferiority för det primära effektmåttet total överlevnad med en medianöverlevnad för darbepoetin alfa kontra placebo på 9,5 respektive 9,3 månader (stratifierat HR 0,92, 95 % KI: 0,83-1,01). Det sekundära effektmåttet för progressionsfri överlevnad var 4,8 respektive 4,3 månader (stratifierat HR 0,95, 95 % KI: 0,87-1,04), vilket utesluter den fördefinierade riskökningen på 15 %.

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9 000 cancerpatienter i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % KI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8 167 patienter).

En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % KI: 1,35, 2,06; 35 studier och 6 769 patienter) observerades hos patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin. Det finns således entydiga bevis för att det kan föreligga avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erytropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erytropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncentrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

En analys av data på patientnivå har också utförts för över 13 900 cancerpatienter (kemoterapi, strålbehandling, kemoterapi och strålbehandling eller ingen behandling) som deltog i 53 kontrollerade kliniska studier med flera epoetiner. Metaanalys av data för total överlevnad gav en punktskattning av riskkvoten på 1,06 till fördel för kontrollerna (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 studier och 13 933 patienter) och för de cancerpatienter som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 studier och 10 441 patienter). Metaanalyser visar också konsekvent en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som får rekombinant humant erytropoietin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

På grund av dess högre kolhydrathalt ligger koncentrationen darbepoetin alfa i cirkulationen kvar på en nivå som överstiger minimihalten för erytropoesstimulering under längre tid än motsvarande molar dos r-HuEPO, vilket innebär att darbepoetin alfa kan ge samma biologiska respons med mindre frekvent administrering.

Patienter med kronisk njursvikt

Darbepoetin alfas farmakokinetik har studerats kliniskt efter intravenös och subkutan administrering till patienter med kronisk njursvikt. Darbepoetin alfas terminala halveringstid är 21 timmar (SD 7,5) vid intravenös administrering. Clearance av darbepoetin alfa är 1,9 ml/tim/kg (SD 0,56) och distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär densamma som plasmavolymen (50 ml/kg). Biotillgängligheten är 37 % vid subkutan administrering. Efter

administrering av darbepoetin alfa en gång per månad i subkutana doser från 0,6 till 2,1 µg/kg, var den terminala halveringstiden 73 timmar (SD 24). Den längre terminala halveringstiden för darbepoetin alfa som administrerats subkutant jämfört med intravenöst, beror på subkutan absorptionskinetik. I kliniska studier observerades minimal ackumulering oavsett administreringssätt. Prekliniska studier har visat att njurclearance är minimal (upp till 2 % av total clearance) och att den inte påverkar halveringstiden i serum.

Data från 809 patienter som har fått Aranesp i kliniska studier i Europa, har analyserats för att fastställa den dos som krävs för att bibehålla hemoglobinnivån. Ingen skillnad kunde observeras mellan den genomsnittliga veckodos som administrerades intravenöst jämfört med subkutant.

Darbepoetin alfas farmakokinetik hos barn (2-16 år) med kronisk njursvikt, som antingen fick eller inte fick dialysbehandling, utvärderades för provtagningsperioder om upp till 2 veckor (336 timmar) efter en eller två subkutana eller intravenösa doser. Där samma provtagningstid användes visade observerade farmakokinetiska data och populationsfarmakokinetisk modellering att farmakokinetiken för darbepoetin alfa var densamma hos barn och vuxna med kronisk njursvikt.

Efter intravenös administrering i en farmakokinetisk fas 1-studie observerades en skillnad på ca 25 % mellan barn och vuxna vad avser ytan under kurvan från tidpunkt 0 till oändligheten (AUC[$_{0-\infty}$]); en skillnad som dock var mindre än den skillnad som observerades mellan barnpatienter, där AUC($_{0-\infty}$) kunde variera från ett värde till det dubbla. Efter subkutan administrering var

$AUC_{0-\infty}$) densamma hos vuxna och barn med kronisk njursvikt. Även halveringstiden var densamma hos barn och vuxna med kronisk njursvikt efter både intravenös och subkutan administrering .

Patienter med cancer som behandlas med kemoterapi

Efter subkutan administrering av 2,25 µg/kg till vuxna patienter med cancer erhölls ett medelvärde för maxkoncentrationen på 10,6 ng/ml (SD 5,9) för darbepoetin alfa vid medelvärdet 91 timmar (SD 19,7). Dessa parametrar var i överensstämmelse med den doslinjära farmakokinetiken inom ett brett dosintervall (0,5 till 8 µg/kg per vecka och 3 till 9 µg/kg varannan vecka). De farmakokinetiska parametrarna förändrades inte vid upprepad dosering över 12 veckor (dosering varje vecka eller varannan vecka). En förväntad måttlig (< 2 gånger) ökning av serumkoncentrationen noterades vid steady state men ingen oväntad ackumulering av serumkoncentrationen noterades vid upprepad administrering. En farmakokinetisk studie på patienter med kemoterapiinducerad anemi som fick 6,75 µg/kg darbepoetin alfa subkutant var tredje vecka i kombination med kemoterapi har genomförts med komplett karakterisering av terminal halveringstid . Den genomsnittliga (SD) terminala halveringstiden var 74 (SD 27) timmar.

Prekliniska uppgifter

I samtliga studier på råtta och hund resulterade behandlingen med darbepoetin alfa i påtaglig ökning av hemoglobinnivån, hematokritvärdet, erytrocyttalet och retikulocyttalet, vilket motsvarar de förväntade farmakologiska effekterna. Biverkning arna vid mycket höga nivåer ansågs alla vara relaterade till en

förstärkt farmakologisk effekt (minskad vävnadsgenomblödning orsakad av ökad blodviskositet). Dessa inkluderade myelofibros och hypertrofi av mjälten samt en utvidgning av EKG QRS-komplexet hos hund men däremot observerades ingen rytmrubbning eller effekt på QT-tiden.

Darbepoetin alfa uppvisade ingen gentoxisk potential eller några effekter på icke-hematologiska cellers proliferation *in vitro* eller *in vivo*. I studier av kronisk toxicitet observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena responser i någon vävnadstyp. Den karcinogena potentialen för darbepoetin alfa har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I studier genomförda på råtta och kanin observerades inga kliniskt relevanta tecken på skadliga effekter vad avser graviditet, embryots/fostrets utveckling, partus eller postnatal utveckling. Överföringen via placenta var minimal. Ingen fertilitetsförändring påvisades.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Aranesp 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).
Aranesp 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).
Aranesp 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).
Aranesp 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).
Aranesp 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).
Aranesp 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).
Aranesp 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).
Aranesp 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).
Aranesp 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).
Aranesp 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).
Aranesp 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).
Aranesp 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Varje förfylld spruta innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 10 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).

Aranesp 15 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).

Aranesp 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Aranesp 30 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).

Aranesp 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).

Aranesp 50 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).

Aranesp 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).

Aranesp 80 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).
Aranesp 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).
Aranesp 130 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).
Aranesp 150 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).
Aranesp 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).
Aranesp 500 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Varje förfylld injektionspenna innehåller 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Aranesp 25 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Varje injektionsflaska innehåller 25 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (25 µg/ml).
Aranesp 40 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Varje injektionsflaska innehåller 40 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (40 µg/ml).
Aranesp 60 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

Varje injektionsflaska innehåller 60 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (60 µg/ml).
Aranesp 100 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Varje injektionsflaska innehåller 100 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (100 µg/ml).
Aranesp 200 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Varje injektionsflaska innehåller 200 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (200 µg/ml).
Aranesp 300 mikrogram injektionsvätska, lösning i injektionsflaska
Varje injektionsflaska innehåller 300 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (300 µg/ml).

Darbepoetin alfa tillverkas med hjälp av genteknik i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1).

Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat
Dinatriumvätefosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas eller administreras som infusion tillsammans med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Darbepoetin alfa

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 ºC-8 ºC).
Får ej frysas.
Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid ambulatoriskt bruk kan Aranesp tas ut ur kylskåpet vid ett tillfälle och förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) i högst 7 dagar. När den en gång har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C), måste den antingen användas inom 7 dagar eller kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ytterförpackningen innehåller en bipacksedel med fullständiga anvisningar om användning och hantering.

Aranesp (SureClick) förfylld injektionspenna avger den fullständiga dosen för varje styrka.

Aranesp är en steril, men ej konserverad produkt. Administrera inte mer än en dos. Eventuellt kvarvarande läkemedel ska kastas.

Före administrering ska lösningen okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast lösningar som är färglösa, klara eller svagt opalescerande ska injiceras. Får ej skakas. Låt behållaren uppnå rumstemperatur innan injektionen ges.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

ARANESP®
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 x 1 styck förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 15 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 20 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 473:01, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 30 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 40 mikrog Klar,

färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 860:80, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 50 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
(fri prissättning), *tillhandahålls ej*
(fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 60 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 1258:29, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 80 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 1619:05, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 1968:21, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 130 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
(fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 2928:18, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 mikrog Klar,
färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 5793:89, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 500 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
1 styck förfylld injektionspenna, 8691:36, F
0 förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
4 styck förfylld spruta, 897:77, F
0 förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
0 förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 15 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
0 förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
4 styck förfylld spruta, 1747:29, F
förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
0 förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
0 förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning
4 styck förfylld spruta, 2559:84, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 40 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning
4 styck förfylld spruta, 3298:42, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
4 styck förfylld spruta, 4095:80, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
4 x 1 styck förfylld spruta, 4888:43, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 x 1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 80 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
4 x 1 styck förfylld spruta, 6331:48, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 x 1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.

4 styck förfylld spruta, 7728:06, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 130 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
4 styck förfylld spruta, 10032:01, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
4 styck förfylld spruta, 11567:97, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 300 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
1 styck förfylld spruta, 5793:89, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 500 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande lösning.
1 styck förfylld spruta, 8691:36, F
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

4 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

ARANESP
Injektionsvätska, lösning 25 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning 40 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning 60 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning 100 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning 200 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning 300 mikrog Klar, färglös eller svagt pärlskimrande
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 40 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mikrog

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 300 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 40 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 80 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 300 mikrog
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 500 mikrog