

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 10 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,4 ml (25 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtin (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidues zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 15 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,375 ml (40 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtin (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresiduen zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 20 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,5 ml (40 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtiene is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtiene wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtiene een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidues zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtine-receptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 30 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,3 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtin is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtin wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtin een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 40 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,4 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtiene is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtiene wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtiene een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 50 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,5 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 60 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,3 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtiene is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtiene wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtiene een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 80 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,4 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidus zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtine-receptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 100 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,5 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidues zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 150 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,3 ml (500 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëetine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëetine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëetine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidues zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtine-receptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 300 µg Aranesp oplossing voor injectie in 0,6 ml (500 µg/ml).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 15 microgram, oplossing voor injectie in een flacon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 15 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in flacons. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrine saturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuse shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtiene is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtiene wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtiene een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine(r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidus zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en de reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefsel perfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van een 15 µg Aranesp oplossing voor injectie in 1 ml (15 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Richtlijnen voor gebruik en manipulatie en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af en injecteer langzaam om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 25 microgram, oplossing voor injectie in een flacon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 25 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in flacons. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrine saturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtiene is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtiene wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtiene een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine(r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidus zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en de reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefsel perfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van een 25 µg Aranesp oplossing voor injectie in 1 ml (25 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Richtlijnen voor gebruik en manipulatie en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af en injecteer langzaam om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 40 microgram, oplossing voor injectie in een flacon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 40 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in flacons. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrine saturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtine-receptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtine een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine(r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidus zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en de reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefsel perfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van een 40 µg Aranesp oplossing voor injectie in 1 ml (40 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Richtlijnen voor gebruik en manipulatie en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af en injecteer langzaam om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aranesp 60 microgram, oplossing voor injectie in een flacon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 60 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Aranesp behandeling dient te worden gestart door artsen gespecialiseerd in het hierboven vermelde indicatiegebied.

Aranesp wordt gebruiksklaar afgeleverd in flacons. De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering worden vermeld in rubriek 6.6.

Aranesp kan als één enkele injectie eenmaal per week worden toegediend, subcutaan of intraveneus. Een aantal patiënten zijn met succes behandeld met doses eenmaal per twee weken toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan verdient subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden. Het doel van de behandeling is de hemoglobineconcentratie te doen stijgen tot hoger dan 11 g/dl (6,8 mmol/l). De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken of een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l), dient te worden vermeden. Klinische studies toonden aan dat de individuele respons van patiënten kan variëren. Niettemin dienen in eerste instantie de onderstaande aanbevelingen te worden gevolgd, zowel bij volwassenen als bij kinderen, en vervolgens te worden aangepast zoals klinisch aangewezen.

De behandeling met Aranesp wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase:

Correctiefase

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie eenmaal per week. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan eenmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met 25 tot 50%, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna mag de hemoglobineconcentratie periodiek gemeten worden.

Onderhoudsfase

De exacte streefwaarde van de hemoglobineconcentratie boven 11 g/dl (6,8 mmol/l) dient voor patiënten individueel te worden bepaald. Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen. Bij een hemoglobineconcentratie van meer dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) dient de behandeling onderbroken te worden tot de hemoglobineconcentratie onder 13 g/dl (8,1 mmol/l) is gedaald. Vervolgens dient de behandeling opnieuw gestart te worden met een dosis die ongeveer 25% lager ligt dan de vorige dosis.

Na elke dosisaanpassing dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische ervaring toonde aan dat patiënten die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal per week. Patiënten die r-HuEPO eenmaal per week toegediend krijgen, kunnen overschakelen op Aranesp eenmaal om de twee weken. De aanvangsdosis van Aranesp ($\mu\text{g}/\text{week}$) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Aranesp dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Om een effectieve erythropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling. IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ of een transferrine saturatie beneden 20%.

Hoewel zeldzaam dient, indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Aranesp, snel naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erythropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Een ernstige aluminiumintoxicatie, bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons op Aranesp eveneens verstoren.

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie, vooral bij aanvang van de behandeling met Aranesp. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het belang van de therapietrouw bij behandeling met antihypertensiva en dieetbeperkingen. Indien met behulp van deze maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Aranesp (zie sectie 4.2).

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

Actieve leveraandoening was een exclusie criterium in alle studies met Aranesp, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Aranesp en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Aranesp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Aranesp. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Aranesp kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Aranesp stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Aranesp gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Aranesp bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Aranesp met andere stoffen. Echter, doordat cyclosporine gebonden wordt door de RBC, bestaat de mogelijkheid op interactie met cyclosporine. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met cyclosporine, dienen de bloedspiegels van cyclosporine gecontroleerd te worden en dient de dosis van cyclosporine aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Aranesp.

Dierstudies wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Aranesp niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de Aranesp behandeling absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Aranesp geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Aranesp werd geëvalueerd op basis van een geconsolideerd bestand met gegevens van ongeveer 1600 patiënten met chronische nierinsufficiëntie die behandeld werden gedurende maximaal 24 maanden. Gegevens afkomstig van gecontroleerde studies hadden betrekking op 1578 patiënten die Aranesp kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. Het totaal aantal patiënten waarbij de behandeling werd stopgezet omwille van bijwerkingen, bedroeg 2% voor Aranesp en 4% voor r-HuEPO.

Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan de behandeling met Aranesp omvatten hypertensie en trombose van de arterio-veneuze shunt. In het geconsolideerde bestand met veiligheidsgegevens werden nochtans geen van deze bijwerkingen geassocieerd met de hemoglobineconcentratie (< 12 versus > 12 g/dl) of de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie (< 1, 1 tot < 2, 2 tot < 3 en ≥ 3 g/dl hemoglobine per periode van 4 weken).

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in studies waar Aranesp subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen verondersteld toe te schrijven aan de behandeling met Aranesp in gecontroleerde klinische studies zijn:

Orgaan systeem	Incidentie	Bijwerkingen
Centraal Zenuwstelsel/ Perifeer Zenuwstelsel	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hoofdpijn
Cardiovasculair	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Hypertensie
Vasculaire afwijkingen	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Trombose vasculaire toegang
Toedieningsplaats	Vaak (> 1%, ≤ 10%)	Pijn op de injectieplaats

Overige aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden waargenomen bij 1% of minder (soms of zelden) van de patiënten, de meesten waren mild tot matig van aard en consistent met de te verwachte comorbiditeit bij deze patiëntenpopulatie.

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Aranesp is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Aranesp tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddel tegen anemie ATC Code: B03XA.

Humaan erythropoëtin is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erythropoëse via een specifieke interactie met de erythropoëtinereceptor op de erythroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erythropoëtin wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Onderzoek toonde aan dat de sialzuur bevattende koolhydraatfracties van erythropoëtin een significant effect hebben op de serumklaring. De serumklaring is de voornaamste determinant van de *in vivo* activiteit.

Darbepoetin alfa stimuleert de erythropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erythropoëetine(r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidues zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hoger koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, hebben darbepoetin alfa en r-HuEPO hetzelfde werkingsmechanisme en behoudt darbepoetin alfa de zeer hoge specificiteit voor de erythropoëtinereceptor zoals aangetoond voor r-HuEPO.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erythropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening en 49 uur (SD 15,2) bij subcutane toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. In klinische studies werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische studies bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd. Darbepoetin alfa wordt uitgebreid gemetaboliseerd, vermoedelijk door sialidasen, waarna eliminatie van de gedesialydeerde vorm via de lever plaatsvindt.

Gegevens van 809 patiënten, die Aranesp toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle studies bij ratten en honden induceerde Aranesp een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en de reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefsel perfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Aranesp vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsstudies werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen.

Studies uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat,
dibasisch natriumfosfaat,
natriumchloride,
polysorbaat 80,
water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien er geen onverenigbaarheidsstudies zijn uitgevoerd, dient Aranesp niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C tot 8°C (in een koelkast).
Niet invriezen.
Bewaar de inhoud in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor ambulante gebruik mag Aranesp eenmaal uit de koelkast gehaald worden voor een eenmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van een 60 µg Aranesp oplossing voor injectie in 1 ml (60 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

6.6 Richtlijnen voor gebruik en manipulatie en verwijdering

Aranesp is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Aranesp oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af en injecteer langzaam om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Het ongebruikte product of afvalmateriaal dient verwijderd te worden overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR**

**VRIJGIFTE EN FABRIKANT VAN HET
BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDEEL**

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE EN FABRIKANT VAN HET
BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

Amgen Inc.

Building 7

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, CA 91320-1799

Verenigde Staten

Een team van EU-inspecteurs heeft op 21-23 augustus 2000 een inspectie uitgevoerd en heeft een GMP-certificaat afgegeven (verklaring dat de firma voldoet aan de normen voor goede praktijken).

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte in de Europese Economische
Ruimte

Amgen Europe B.V.

Amgen European Logistics Center (ELC)

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Vergunningen voor de vervaardiging zijn op 13 oktober 1997 verleend door het Nederlandse Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, 4.2)

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Onder de merknamen Aranesp en Nespo zijn aan de volgende vergunninghouder: Amgen Europe B.V. al diverse communautaire vergunningen voor het in de handel brengen van Darbepoetin alfa afgegeven. De vergunninghouder moet de Commissie raadplegen over de wijze waarop elk van deze geneesmiddelen in de handel wordt gebracht.

De vergunninghouder moet daarbij de definitieve monsters of modellen van de buitenverpakking en de primaire verpakking leveren die hij voornemens is te gebruiken in de verschillende lidstaten waar Aranesp en Nespo handel zullen worden gebracht (artikel 10, lid 1, van Richtlijn 92/27/EEG van de Raad).⁶

⁶ PB L 113 van 30.4.1992, blz. 8.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (10 µg)**

Aranesp 10 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (10 µg)**

Aranesp 10 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V. Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (10 µg)

Aranesp 10 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,4 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (10 µg)

Aranesp 10 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,4 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (15 µg)**

Aranesp 15 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,375 ml voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (15 µg)**

Aranesp 15 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,375 ml voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (15 µg)

Aranesp 15 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,375 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (15 µg)

Aranesp 15 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,375 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (20 µg)**

Aranesp 20 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (20 µg)**

Aranesp 20 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (20 µg)

Aranesp 20 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,5 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (20 µg)

Aranesp 20 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,5 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (30 µg)**

Aranesp 30 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (30 µg)**

Aranesp 30 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (30 µg)

Aranesp 30 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,3 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (30 µg)

Aranesp 30 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,3 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (40 µg)**

Aranesp 40 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (40 µg)**

Aranesp 40 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (40 µg)

Aranesp 40 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,4 ml

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL SPUIT (40 µg)

Aranesp 40 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,4 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (50 µg)**

Aranesp 50 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (50 µg)**

Aranesp 50 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (50 µg)

Aranesp 50 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,5 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (50 µg)

Aranesp 50 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,5 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (60 µg)**

Aranesp 60 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (60 µg)**

Aranesp 60 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (60 µg)

Aranesp 60 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,3 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (60 µg)

Aranesp 60 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,3 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (80 µg)**

Aranesp 80 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (80 µg)**

Aranesp 80 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (80 µg)

Aranesp 80 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,4 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (80 µg)

Aranesp 80 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,4 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (100 µg)**

Aranesp 100 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (100 µg)**

Aranesp 100 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (100 µg)

Aranesp 100 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,5 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (100 µg)

Aranesp 100 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,5 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (150 µg)**

Aranesp 150 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (150 µg)**

Aranesp 150 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (150 µg)

Aranesp 150 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,3 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (150 µg)

Aranesp 150 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,3 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 SPIUIT (300 µg)**

Aranesp 300 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,6 ml voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 SPUITEN (300 µg)**

Aranesp 300 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

Elke 0,6 ml voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in een koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKING MET SPUIT (300 µg)

Aranesp 300 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

Amgen

EXP.:

IV/SC

LOT:

0,6 ml

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

LABEL SPUIT (300 µg)

Aranesp 300 µg
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

0,6 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 FLACON (15 µg)**

Aranesp 15 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 15 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 flacon voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 FLACONS (15 µg)**

Aranesp 15 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 15 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 flacons voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE KLEINE PRIMAIRE MOETEN WORDEN
VERMELD
LABEL FLACON (15 µg)**

Aranesp 15 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

1 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 FLACON (25 µg)**

Aranesp 25 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 25 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 flacon voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 FLACONS (25 µg)**

Aranesp 25 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 25 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 flacons voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL FLACON (25 µg)**

Aranesp 25 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

1 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 FLACON (40 µg)**

Aranesp 40 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 40 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 flacon voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 FLACONS (40 µg)**

Aranesp 40 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 40 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 flacons voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP DE KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL FLACON (40 µg)**

Aranesp 40 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

1 ml

Amgen Europe B.V.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 1 FLACON (60 µg)**

Aranesp 60 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 60 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

1 flacon voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS MET 4 FLACONS (60 µg)**

Aranesp 60 microgram
oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

Elke 1 ml flacon bevat 60 microgram darbepoetin alfa.

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

4 flacons voor eenmalig gebruik

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

EXP.:

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Niet invriezen.

Registratiehouder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

EU/0/00/000/000

LOT:

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

Voor gebruik aandachtig de ingesloten bijsluiter lezen.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE KLEINE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN
WORDEN VERMELD
LABEL FLACON (60 µg)**

Aranesp 60 µg
injectievloeistof
Darbepoetin alfa

IV/SC

EXP.:

LOT:

1 ml

Amgen Europe B.V.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 10 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoaien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

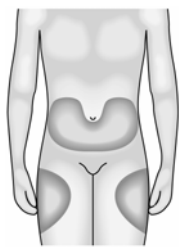
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbelletjes aanwezig zijn. Als er luchtbelletjes aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitjes nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 15 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëetine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëetine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

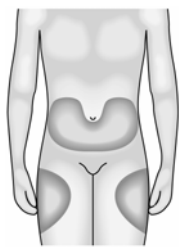
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellen aanwezig zijn. Als er luchtbellen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendee van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggoeien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 20 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

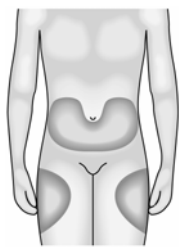
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuit en naald nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiters zijn voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 30 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëetine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëetine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

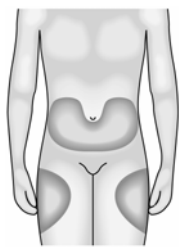
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiters werden voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 40 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

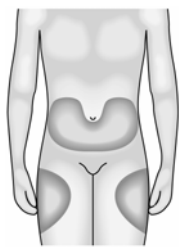
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



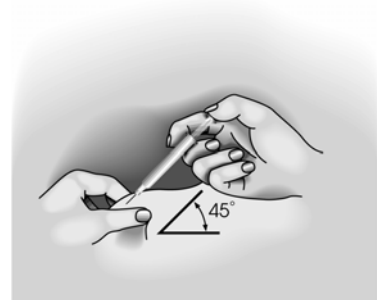
De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 50 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

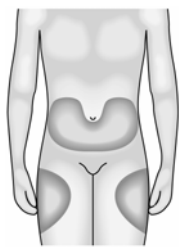
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbelletjes aanwezig zijn. Als er luchtbelletjes aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiters werden voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 60 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëetine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëetine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

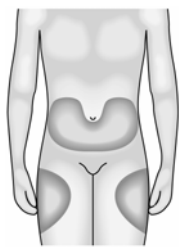
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbelllen aanwezig zijn. Als er luchtbelllen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiters werden voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 80 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

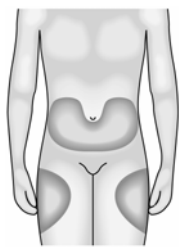
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



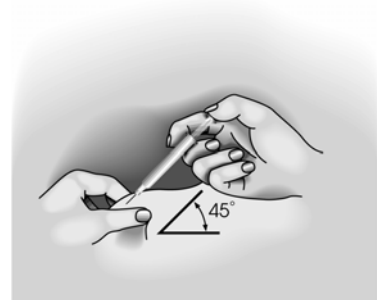
De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitjes nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiting werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 100 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëetine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëetine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoaien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

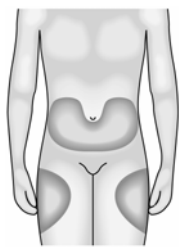
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 150 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

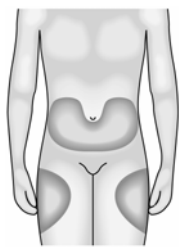
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuit en naald nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiting werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 300 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen

kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exact dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Als u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedcirculatie kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.
- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild en zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiters wordt vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de injectiespuit. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de spuit weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Aranesp;
- alcoholdoekjes en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

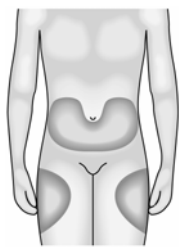
1. Neem de voorgevulde spuit Aranesp uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking.
5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
6. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
7. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
8. Uw handen goed wassen.
9. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de Aranesp voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

Voordat u Aranesp injecteert, moet u het volgende doen:

1. Voorzichtig de huls van de naald verwijderen zonder te draaien. De naald niet aanraken en niet op de zuiger duwen.
2. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellens aanwezig zijn. Als er luchtbellens aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verdwenen is.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- het bovendeele van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooien. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de spuit achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.

- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuitn nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluitcr werd voor de laatste keer goedgekeurd op

Aanvullende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10
A-1040 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 15 microgram oplossing voor injectie in een flacon darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een flacon (klein flesje) die 15 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa BV
Minervum 7061
NL- 4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen, produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exacte dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet inspuiten. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiter voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Net zoals alle geneesmiddelen, kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Indien u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedsomloop kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.

- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild, zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiter is vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een flacon uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de flacon. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de flacon, de spuit en de naalden weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe flacon van Aranesp;
- een steriele spuit en naalden;
- alcoholdoekjes; en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

1. Neem de flacon Aranesp uit de koelkast.
2. De flacon niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de flacon (EXP.). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Voor een comfortabelere injectie kunt u de flacon 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
7. Uw handen goed wassen.
8. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de flacon met Aranesp, de spuit, de naalden, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

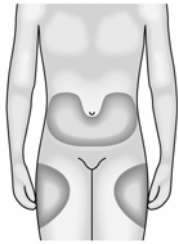
Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

1. De plastic dop, door opwaarts te drukken, van de flacon verwijderen om de rubberen stop vrij te maken.
2. De rubberen stop reinigen met een nieuw alcoholdoekje.
3. De spuit en naalden uit hun verpakking nemen. De langste naald op de spuit steken en de huls verwijderen zonder de naald aan te raken.
4. De zuiger uittrekken om de spuit met lucht te vullen tot het volume dat uw arts u voorschreef is bereikt.
5. De naald door de rubberen stop steken en de lucht in de flacon brengen door op de zuiger te duwen. De flacon omkeren en daarna aan de zuiger trekken om de spuit te vullen met de correcte hoeveelheid vloeistof. Het is belangrijk dat de naald steeds in de vloeistof blijft om te voorkomen dat er zich luchtbellenvormen in de spuit.
6. De naald uit de flacon trekken en vervolgens van de spuit verwijderen. De naald en de flacon (zelfs indien er nog wat vloeistof overblijft) in de speciale naaldencontainer weggoien.
7. De korte naald op de spuit steken en de huls verwijderen. De naald niet aanraken.
8. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellenvormen aanwezig zijn. Als er luchtbellenvormen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verwijderd is.

De spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

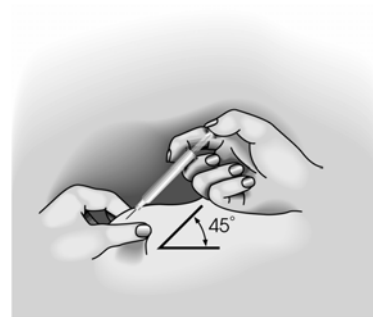


- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooiden. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de flacon achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten en flacons

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten en flacons weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.
- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuiten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd laatst goedgekeurd op (datum)

Bijkomende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10 1
A-1040 20 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 25 microgram oplossing voor injectie in een flacon darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een flacon (klein flesje) die 25 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa BV
Minervum 7061
NL- 4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen, produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exacte dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet inspuiten. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiters voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Net zoals alle geneesmiddelen, kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Indien u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedsomloop kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.

- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild, zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiter is vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een flacon uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de flacon. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de flacon, de spuit en de naalden weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe flacon van Aranesp;
- een steriele spuit en naalden;
- alcoholdoekjes; en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoaien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

1. Neem de flacon Aranesp uit de koelkast.
2. De flacon niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de flacon (EXP.). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Voor een comfortabelere injectie kunt u de flacon 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
7. Uw handen goed wassen.
8. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de flacon met Aranesp, de spuit, de naalden, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

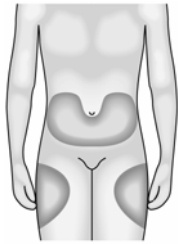
Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

1. De plastic dop, door opwaarts te drukken, van de flacon verwijderen om de rubberen stop vrij te maken.
2. De rubberen stop reinigen met een nieuw alcoholdoekje.
3. De spuit en naalden uit hun verpakking nemen. De langste naald op de spuit steken en de huls verwijderen zonder de naald aan te raken.
4. De zuiger uittrekken om de spuit met lucht te vullen tot het volume dat uw arts u voorschreef is bereikt.
5. De naald door de rubberen stop steken en de lucht in de flacon brengen door op de zuiger te duwen. De flacon omkeren en daarna aan de zuiger trekken om de spuit te vullen met de correcte hoeveelheid vloeistof. Het is belangrijk dat de naald steeds in de vloeistof blijft om te voorkomen dat er zich luchtbellenvormen in de spuit.
6. De naald uit de flacon trekken en vervolgens van de spuit verwijderen. De naald en de flacon (zelfs indien er nog wat vloeistof overblijft) in de speciale naaldencontainer weggoien.
7. De korte naald op de spuit steken en de huls verwijderen. De naald niet aanraken.
8. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellenvormen aanwezig zijn. Als er luchtbellenvormen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verwijderd is.

De spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

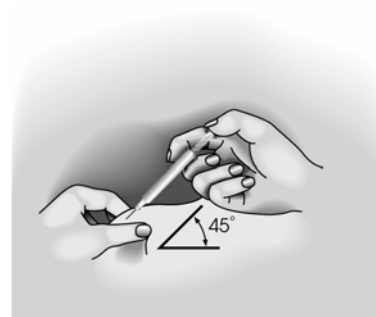


- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooiden. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de flacon achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten en flacons

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten en flacons weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.
- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuiten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd laatst goedgekeurd op (datum)

Bijkomende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10 1
A-1040 20 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 40 microgram oplossing voor injectie in een flacon darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een flacon (klein flesje) die 40 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa BV
Minervum 7061
NL- 4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen, produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exacte dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet inspuiten. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiter voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Net zoals alle geneesmiddelen, kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Indien u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedsomloop kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.

- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild, zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiter is vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een flacon uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de flacon. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de flacon, de spuit en de naalden weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe flacon van Aranesp;
- een steriele spuit en naalden;
- alcoholdoekjes; en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

1. Neem de flacon Aranesp uit de koelkast.
2. De flacon niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de flacon (EXP.). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Voor een comfortabelere injectie kunt u de flacon 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
7. Uw handen goed wassen.
8. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de flacon met Aranesp, de spuit, de naalden, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

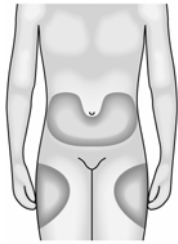
Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

1. De plastic dop, door opwaarts te drukken, van de flacon verwijderen om de rubberen stop vrij te maken.
2. De rubberen stop reinigen met een nieuw alcoholdoekje.
3. De spuit en naalden uit hun verpakking nemen. De langste naald op de spuit steken en de huls verwijderen zonder de naald aan te raken.
4. De zuiger uittrekken om de spuit met lucht te vullen tot het volume dat uw arts u voorschreef is bereikt.
5. De naald door de rubberen stop steken en de lucht in de flacon brengen door op de zuiger te duwen. De flacon omkeren en daarna aan de zuiger trekken om de spuit te vullen met de correcte hoeveelheid vloeistof. Het is belangrijk dat de naald steeds in de vloeistof blijft om te voorkomen dat er zich luchtbellenvormen in de spuit.
6. De naald uit de flacon trekken en vervolgens van de spuit verwijderen. De naald en de flacon (zelfs indien er nog wat vloeistof overblijft) in de speciale naaldencontainer weggoien.
7. De korte naald op de spuit steken en de huls verwijderen. De naald niet aanraken.
8. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellenvormen aanwezig zijn. Als er luchtbellenvormen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verwijderd is.

De spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

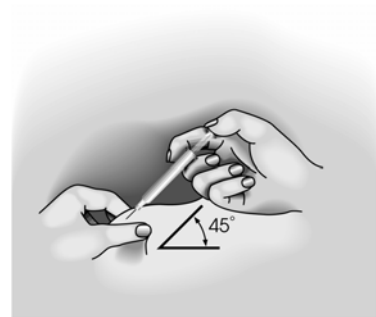


- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooiden. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de flacon achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten en flacons

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten en flacons weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.
- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuiten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd laatst goedgekeurd op (datum)

Bijkomende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10 1
A-1040 20 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121

BIJSLUITER

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.

Als u aanvullende vragen heeft op dit moment of tijdens de behandeling met Aranesp raadpleeg uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

In deze bijsluiter

1. Wat is Aranesp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Aranesp gebruikt
3. Hoe wordt Aranesp gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Aranesp
6. Informatie over het zelf toedienen

Aranesp 60 microgram oplossing voor injectie in een flacon darbepoetin alfa

Aranesp is beschikbaar in een flacon (klein flesje) die 60 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Aranesp zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Wie is verantwoordelijk voor Aranesp?

De firma die verantwoordelijk is om Aranesp te produceren en in de handel te brengen:

Amgen Europa BV
Minervum 7061
NL- 4817 ZK Breda
Nederland

1. WAT IS ARANESP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Aranesp wordt gebruikt om de anemie te behandelen optredend bij chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) bij volwassenen en kinderen van 11 jaar en ouder. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als uw bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat.

In geval van nierfalen, produceert de nier onvoldoende het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine. Erythropoëtine zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te maken. Nierfalen kan vaak anemie veroorzaken, met als mogelijke symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid.

Uw arts schreef u Aranesp (een anti-anemisch product) voor om uw anemie te behandelen. Het wordt eenmaal per week of in sommige gevallen eenmaal per twee weken toegediend. Aranesp helpt, net zoals het van nature voorkomende erythropoëtine, uw beenmerg meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Aranesp is darbepoetin alfa geproduceerd door gentechnologie in Chinese Hamster Cellen (CHO-K1) en dat op exacte dezelfde manier werkt als het van nature voorkomende hormoon erythropoëtine.

Aangezien uw lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. Uw normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Aranesp om uw anemie te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARANESP GEBRUIKT

Gebruik Aranesp niet:

- als uw bloeddruk slecht gecontroleerd is; of
- als u overgevoelig (allergisch) bent voor Aranesp (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Aranesp.

Informeer uw arts

Indien u lijdt of geleden heeft aan:

- hoge bloeddruk die niet behandeld wordt met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen); of
- leveraandoeningen.

Bijzondere waarschuwingen

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Gebruik van Aranesp met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op Aranesp.

Zwangerschap en borstvoeding

Aranesp werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Aranesp gebruikt.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Aranesp zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

Gebruik van andere geneesmiddelen

Net zoals voor alle geneesmiddelen, informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen neemt of onlangs heeft genomen, zelfs indien ze niet werden voorgeschreven.

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van Aranesp met andere geneesmiddelen. Echter het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op het geneesmiddel cyclosporine. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u cyclosporine gebruikt.

3. HOE WORDT ARANESP GEBRUIKT?

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Aranesp nodig heeft. Uw arts zal u vertellen hoeveel u ervan nodig heeft.

Aranesp wordt toegediend als één enkele injectie, eenmaal per week (of in sommige gevallen, elke twee weken), hetzij:

- onderhuids (subcutaan); of
- in een ader (intraveneus).

Uw arts zal beslissen wat het meest geschikt is voor u.

Teneinde uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosis 0,45 microgram per kilogram lichaamsgewicht zijn. Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, met name in het begin van uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onderhuids, of in een ader). In dat geval zal u de nieuwe toedieningswijze met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erythropoëetine geproduceerd door gentechnologie) in Aranesp te veranderen, zal de aanvangsdosis van Aranesp (microgrammen per week) berekend worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IU per week) te delen door 200. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO en uw arts zal u zeggen hoeveel u dient te gebruiken.

Zelf Aranesp toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is uzelf met Aranesp te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf moet inspuiten. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. Injecteer Aranesp nooit zelf in een ader.

Lees rubriek 6 aan het einde van deze bijsluiter voor de richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Aranesp.

Wat u moet doen als u meer van Aranesp heeft gebruikt dan u zou mogen

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Aranesp gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Wat u moet doen als u Aranesp vergeet te gebruiken

Neem contact op met uw arts als u een dosis Aranesp vergeten bent om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Net zoals alle geneesmiddelen, kan Aranesp bijwerkingen hebben.

- Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, kloppende, migraine-achtige hoofdpijn, of als u zich verward voelt of stuipen krijgt, moet u dit onmiddellijk melden aan uw arts. Dit kunnen waarschuwingstekens zijn van een plotselinge bloeddrukstijging waarvoor een dringende behandeling vereist is. Een verhoging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hoge bloeddruk is echter ook mogelijk zonder deze symptomen.
- Indien u hemodialysepatiënt bent, kunnen zich bloedklonters (trombose) vormen in de shunt (een kunstmatige verbinding die de normale bloedsomloop kortsluit). Dit komt vaker voor bij lage bloeddruk of bij fistels.

- Pijn ter plaatse van de injectie (alleen wanneer onderhuids geïnjecteerd). Deze werd vaker vastgesteld met Aranesp dan met r-HuEPO. Het ongemak is over het algemeen mild, zal slechts korte tijd aanhouden en komt vaker voor in het begin van de behandeling.

Deze symptomen worden vaak gezien (bij 1% tot 10% van de patiënten) in klinische studies met Aranesp. Als één van deze symptomen blijft aanhouden of als u een bijwerking constateert die niet in deze bijsluiter is vermeld, licht dan onmiddellijk uw arts, verpleegkundige of apotheker in.

5. HOE BEWAART U ARANESP?

Bewaren bij 2°C - 8°C (in een koelkast), niet bevroren. Gebruik Aranesp niet als u denkt dat het ingevroren is geweest. U mag Aranesp uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode van maximaal 7 dagen. Als eenmaal een flacon uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur heeft bereikt (tot 25°C) dient ze ofwel binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Bewaar de container in de originele verpakking om deze tegen licht te beschermen.

De uiterste gebruiksdatum van Aranesp staat vermeld op de verpakking en op het etiket van de flacon. Gebruik Aranesp niet na deze datum, de laatste dag van de aangeduide maand.

Net zoals alle geneesmiddelen, moet u Aranesp buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

6. INFORMATIE OVER HET ZELF TOEDIENEN

Deze rubriek bevat informatie hoe u zelf Aranesp kan injecteren. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts of verpleegkundige u dit heeft geleerd. Het is tevens belangrijk dat u de flacon, de spuit en de naalden weggooit in een speciale naaldencontainer. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Aranesp bij mezelf?

U zult zichzelf op een vaste dag, eenmaal per week een injectie moeten geven (of in sommige gevallen eenmaal per twee weken), in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. Uw arts of verpleegkundige zal u vertellen hoeveel Aranesp u nodig heeft.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe flacon van Aranesp;
- een steriele spuit en naalden;
- alcoholdoekjes; en
- een speciale naaldencontainer zodat u de gebruikte naalden veilig kunt weggoaien.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Aranesp kan toedienen?

1. Neem de flacon Aranesp uit de koelkast.
2. De flacon niet schudden.
3. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de flacon (EXP.). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer hoe Aranesp eruitziet. Aranesp moet een heldere, of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Voor een comfortabelere injectie kunt u de flacon 30 minuten laten liggen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op geen enkele andere manier Aranesp opwarmen (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de oven of in warm water).
7. Uw handen goed wassen.
8. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden (de flacon met Aranesp, de spuit, de naalden, alcoholdoekjes en de speciale naaldencontainer).

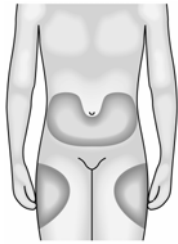
Hoe bereid ik mijn Aranesp-injectie voor?

1. De plastic dop, door opwaarts te drukken, van de flacon verwijderen om de rubberen stop vrij te maken.
2. De rubberen stop reinigen met een nieuw alcoholdoekje.
3. De spuit en naalden uit hun verpakking nemen. De langste naald op de spuit steken en de huls verwijderen zonder de naald aan te raken.
4. De zuiger uittrekken om de spuit met lucht te vullen tot het volume dat uw arts u voorschreef is bereikt.
5. De naald door de rubberen stop steken en de lucht in de flacon brengen door op de zuiger te duwen. De flacon omkeren en daarna aan de zuiger trekken om de spuit te vullen met de correcte hoeveelheid vloeistof. Het is belangrijk dat de naald steeds in de vloeistof blijft om te voorkomen dat er zich luchtbellenvormen in de spuit.
6. De naald uit de flacon trekken en vervolgens van de spuit verwijderen. De naald en de flacon (zelfs indien er nog wat vloeistof overblijft) in de speciale naaldencontainer weggoien.
7. De korte naald op de spuit steken en de huls verwijderen. De naald niet aanraken.
8. De spuit met de naald naar boven houden om te zien of er binnenin geen luchtbellenvormen aanwezig zijn. Als er luchtbellenvormen aanwezig zijn, moet u de zuiger voorzichtig indrukken tot alle lucht (maar niets van de vloeistof) verwijderd is.

De spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

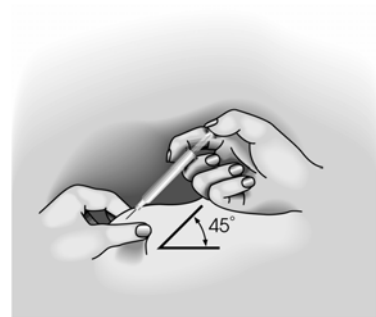


- het bovendeel van de dijen en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Verander telkens de injectieplaats om een pijnlijke zone te vermijden. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid onder een hoek van 45°.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
6. De gebruikte spuit in de speciale naaldencontainer weggooiden. Denk eraan dat u elke spuit maar voor één enkele injectie mag gebruiken. U mag de hoeveelheid Aranesp die nog in de flacon achterblijft, niet meer gebruiken.



Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten en flacons

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten en flacons weg in de speciale naaldencontainer en plaats deze buiten het bereik en het zicht van kinderen.
- Verwijder de volle speciale naaldencontainer volgens de aanwijzingen van uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Gooi de gebruikte spuiten nooit weg bij het normale huisafval.

Deze bijsluiter werd laatst goedgekeurd op (datum)

Bijkomende informatie

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Arianelaan 5, Avenue Ariane
B-1200 Brussel – Bruxelles
Tel: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Avenue Ariane 5
B-1200 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: +32 (0)2 7752711

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Strandvejen 203
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Tel: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Riesstr. 25
D-80992 München
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB, Norge
Norsk avdeling av utenlandsk foretak
Kronprinsens gate 1
N-0251 Oslo
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία
Τηλ: +31 (0)76 5732000

Österreich

Amgen GmbH
Prinz-Eugen-Straße 8-10 1
A-1040 20 Wien
Tel: +43 (0) 1 50 217

España

Amgen S.A.
World Trade Center Barcelona,
Moll de Barcelona s/n
Edifici Sud, 8ª planta
E-08039 Barcelona
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tagus Park – Parque de Ciência e Tecnologia
Edifício Eastécnica
P-2780-920 Porto Salvo
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.
192, av. Charles de Gaulle
F-92523 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Lukupurontie/Lukubäcksvägen 2
PL/Box 75
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tln: +358 (0)9 54900500

Ireland

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD - UK
Tel: Freephone 1 800 535160

Sverige

Amgen AB
Rålambsvägen 17
Box 34107
S-100 26 Stockholm
Tel: +46 (0)8 6951100

Ísland

Pharmaco hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

United Kingdom

Amgen Limited
240 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WD
Tel: +44 (0)1223 436422

Italia

Amgen S.p.A.
Via Vitruvio, 38
I-20124 Milano
Tel: +39 02 671121