

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 og 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder:

10 mikrogram darbepoetin alfa i	0,400 ml (500 µg/ml)
15 - - -	- 0,375 ml (500 µg/ml)
20 - - -	- 0,500 ml (500 µg/ml)
30 - - -	- 0,300 ml (500 µg/ml)
40 - - -	- 0,400 ml (500 µg/ml)
50 - - -	- 0,500 ml (500 µg/ml)
60 - - -	- 0,300 ml (500 µg/ml)
80 - - -	- 0,400 ml (500 µg/ml)
100 - - -	- 0,500 ml (500 µg/ml)
150 - - -	- 0,300 ml (500 µg/ml)
300 - - -	- 0,600 ml (500 µg/ml)

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamsterovarie celler (CHO-K1).

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn fra 11 år.

Behandling af anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet i kemoterapi

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Aranesp bør påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Aranesp leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

#### ***Behandling af anæmi hos patienter med kronisk nyresvigt***

Aranesp kan administreres enten subkutant eller intravenøst som en enkelt injektion én gang ugentligt. Nogle patienter er med fordel blevet behandlet med en dosis administreret én gang hveranden uge. Subkutan anvendelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse for at undgå punktur af perifere vener. Formålet med behandlingen er at øge hæmoglobinkoncentrationen til over 11 g/dl (6,8 mmol/l). For enkelte patienter er det vigtigt

at opnå den tilstræbte hæmoglobinkoncentration på over 11 g/dl (6,8 mmol/l). En stigning i hæmoglobinkoncentrationen på mere end 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode eller et hæmoglobinniveau større end 14 g/dl (8,7 mmol/l), bør undgås. Kliniske forsøg har vist variabilitet i individuelle patientrespons. Ikke desto mindre må anbefalingerne beskrevet nedenfor initialt følges for både voksne og børn og derefter justeres når klinisk indiceret.

Behandling med Aranesp er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase:

### ***Korrigeringsfase***

Den initiale dosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Hvis stigning i hæmoglobinkoncentrationen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted oftere end én gang hver 4 uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinkoncentrationen er større end 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med mellem 25 og 50%, afhængig af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l), seponeres behandlingen indtil værdien falder til under 13 g/dl (8,1 mmol/l), og behandlingen opstartes på ny på omtrent 25% under den forudgående dosis. Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan hæmoglobinkoncentrationen måles periodisk.

### ***Vedligeholdelsesfase***

For enkelte patienter er det vigtigt at opnå den tilstræbte hæmoglobinkoncentration på over 11 g/dl (6,8 mmol/l). Hvis en dosisjustering kræves for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med omtrent 25%. Hvis hæmoglobin overstiger 14 g/dl (8,7 mmol/l), stoppes behandlingen indtil værdien falder til under 13 g/dl (8,1 mmol/l), og behandlingen opstartes på ny omtrent 25% under den forudgående dosis.

Efter hver dosisjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. Dosis-ændringer i vedligeholdelsesfasen af behandlingen må ikke foregår oftere end hveranden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes, og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, således at passende dosisjustering kan finde sted for at opretholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Klinisk erfaring har vist, at patienter der modtager r-HuEPO to eller tre gange ugentligt kan skifte til Aranesp én gang ugentligt, og dem der modtager r-HuEPO én gang ugentligt kan skifte til Aranesp én gang hveranden uge. Den initiale dosis af Aranesp (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere den totale ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Aranesp bør den samme administrationsvej benyttes, og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

### ***Behandling af anæmi hos cancerpatienter***

Aranesp bør administreres subkutan til patienter med anæmi (dvs hæmoglobinkoncentrationen ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l)). Formålet med behandlingen er at øge hæmoglobinkoncentrationen til mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) og at reducere behovet for blodtransfusioner.

Den anbefalede initialdosis er 2,25 µg/kg kropsvægt én gang ugentlig. Hvis stigningen i hæmoglobinkoncentrationen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) efter 4 uger) bør dosis fordobles. Behandlingen bør fortsætte i cirka 4 uger efter endt kemoterapi. Hvis hæmoglobinresponsen forbliver utilstrækkelig 4 uger efter dosisfordobling, er yderligere terapi ikke nødvendigvis effektiv.

Hvis hæmoglobinkoncentrationen overskrider 14 g/dl (8,7 mmol/l), bør darbepoetin alfa-dosen tilbageholdes, indtil hæmoglobinkoncentrationen falder til 13 g/dl (8,1 mmol/l), hvorpå behandlingen genoptages med en dosis på cirka 50% under den tidligere dosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa, r-HuEPO eller nogle af indholdsstofferne.

Hypertension, som ikke er under kontrol.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### ***Generelt***

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Aranesp bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på folinsyre eller vitamin B12 reducerer effektiviteten af erythropoietin stimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Alvorlig aluminiumintoksikation, tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blødning, hæmolyse eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons.

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Aranesp. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Aranesp og r-HuEPO, bør Aranesp altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Aranesp bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Aranesp ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af celle volumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Der er rapporteret om erythroblastopenia forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med erythropoietinbehandling. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa.

#### ***Patienter med kronisk nyresvigt***

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin værdier på under 100 µg/l eller dem hvis transferrinmætning er under 20%.

Blodtrykket bør kontrolleres hos alle patienter, specielt under initieringen af Aranesp behandlingen. Patienter bør vejledes om vigtigheden af compliance i forbindelse med antihypertensiv lægemiddelbehandling og diætrestriktioner. Hvis blodtrykket er svært at

kontrollere efter initiering af passende målinger, kan hæmoglobinkoncentrationen reduceres ved at nedsætte eller tilbageholde dosis af Aranesp (se afsnit 4.2).

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl, hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serum kalium bør kontrolleres regelmæssigt gennem Aranesp behandling. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Aranesp, selv om årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Aranesp, indtil niveauet er blevet normaliseret.

### ***Cancerpatienter***

Darbepoetin alfa er en vækstfaktor, som primært stimulerer produktionen af røde blodlegemer. Som alle vækstfaktorer, er der en teoretisk risiko for at darbepoetin kan virke som en vækstfaktor for alle typer tumorer, især myeloide maligniteter. Sammenlignet med placebo er der imidlertid ikke vist bivirkninger af darbepoetin alfa i langtidsstudier på tumorprogression og overlevelse hos cancerpatienter (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 14g/dl hos patienter med solide tumorer eller proliferative maligniteter, skal dosistilpasning ske i overensstemmelse med afsnit 4.2 for at minimere tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør monitoreres med faste intervaller.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Aranesp og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler, som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindeholdet stiger.

### **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Aranesp under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Aranesp hos ammende kvinder, bør Aranesp ikke administreres til ammende kvinder. Når Aranesp er absolut påkrævet, bør kvinden stoppe med at amme.

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke med Aranesp set nogen form for påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af Aranesp er blevet evalueret baseret på en integreret sikkerhedsdatabase med omtrent 1600 kronisk nyresvigt patienter, som er blevet doseret i op til 24 måneder og 850 cancerpatienter, som er blevet doseret i op til 4 måneder.

### Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om potentielt alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv hududslet og urticaria, i forbindelse med darbepoetin alfa.

### *Patienter med kronisk nyresvigt*

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1578 patienter, der modtog Aranesp og 591 patienter, der modtog r-HuEPO. Det totale omfang af patienter, der afbrød behandlingen på grund af uventede hændelser, var 2% for Aranesp og 4% for r-HuEPO.

Bivirkninger, der kunne tilskrives behandlingen med Aranesp indbefatter hypertension og trombose af den vaskulære tilgang. I den integrerede sikkerhedsdatabase blev ingen af disse hændelser imidlertid set i forbindelse med hæmoglobinniveauet (< 12 versus > 12 g/dl) eller stigningshastigheden af hæmoglobinkoncentrationen (< 1, 1 til < 2, 2 til < 3 og ≥ 3 g/dl hæmoglobin for hver periode af 4 ugers varighed).

Smerte ved injektionsstedet blev rapporteret, hvilket må tilskrives behandling i studier, hvor Aranesp blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end med r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde og forbigående og forekom hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Aranesp ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

<b>Organsystem</b>	<b>Forekomst</b>	<b>Bivirkning</b>
Centrale nervesystem/perifere nervesystem	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Hovedpine
Kardiovaskulært	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Hypertension
Karsygdomme	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Trombose af den vaskulære tilgang
Applikationssted	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Smerte ved injektionsstedet

Alle andre behandlingsrelaterede uventede hændelser blev observeret på et niveau omkring 1% eller mindre (usædvanlige eller sjældne), og størsteparten var milde til moderate i alvorlighed, og var i overensstemmelse med dem, man kunne forvente i denne patientpopulation.

### *Cancerpatienter*

Kliniske studier med subkutan indgift af Aranesp har vist, at antallet af tilfælde af hypertension, trombolytiske og kardiovaskulære hændelser var sammenlignelige for cancerpatienter, der modtog placebo, r-HuEPO eller Aranesp. Herudover var disse uventede hændelser hverken forbundet med hæmoglobinkoncentrationen (< 13 versus > 13 g/dl) eller en hurtig stigning i hæmoglobinkoncentrationen (> 2,0 g/dl i 4 uger).

Generelt, var de rapporterede uventede hændelserne i kliniske forsøg med Aranesp hos cancerpatienter i kemoterapi i overensstemmelse med den underliggende sygdom og kemoterapibehandlingen.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Aranesp ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Organsystem	Forekomst	Bivirkning
Sygdomme i bevægeapparatet	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Arthralgia
Almene lidelser	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Perifere ødemer
Applikationssted	Almindelig (> 1%, ≤ 10%)	Smerte ved injektionsstedet

Smerte ved injektionsstedet var den hyppigst rapporterede uønskede hændelse, hvilken må tilskrives behandling med Aranesp (< 5 %). Generne ved injektionsstedet var generelt milde og forbigående.

#### 4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Aranesp er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Aranesp midlertidigt seponeres (afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer er virkningsmekanismen identisk for darbepoetin alfa og r-HuEPO, og darbepoetin alfa bibeholder den meget præcise specificitet for erythropoietin-receptoren vist for r-HuEPO.

#### *Cancerpatienter i kemoterapi*

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ( $p < 0,001$ ). Dosisbestemmende studier viste, at darbepoetin alfa havde lignende effekt når denne blev givet som enkelt injektion enten ugentlig eller hver anden uge uden øgning i totalt dosisbehov.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ( $p < 0,001$ ). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Langtidsovervågning af patienterne der blev behandlet i begge dobbeltblindede studier viste ikke nogle uønskede virkninger af darbepoetin alfa på tumor progression og overlevelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

### ***Patienter med kronisk nyresvigt***

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration og 49 timer (SD 15,2) ved subkutan administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden. Darbepoetin alfa undergår omfattende metabolisme, formentlig via sialidaser med efterfølgende fjernelse af den desialylerede form via leveren.

Resultater opnået ved indgift af Aranesp til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den ugentlige dosis uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

### ***Cancerpatienter i kemoterapi***

Efter subkutan indgift af 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ugentlig og 3 til 9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat ( $< 2$  gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I alle undersøgelser af Aranesp udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Aranesp viste ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk,  
natriumfosfat dobbelbasisk,  
natriumchlorid,  
polysorbat 80,  
vand til injektionsvæsker.

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Aranesp ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved 2°C – 8°C (i køleskab).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton, så den beskyttes imod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Aranesp fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C).

### 6.5 Emballage (art og indhold)

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende

10 mikrogram Aranesp	injektionsvæske i opløsning	0,400 ml (500 µg/ml)
15 -	-	0,375 ml (500 µg/ml)
20 -	-	0,500 ml (500 µg/ml)
30 -	-	0,300 ml (500 µg/ml)
40 -	-	0,400 ml (500 µg/ml)
50 -	-	0,500 ml (500 µg/ml)
60 -	-	0,300 ml (500 µg/ml)
80 -	-	0,400 ml (500 µg/ml)
100 -	-	0,500 ml (500 µg/ml)
150 -	-	0,300 ml (500 µg/ml)
300 -	-	0,600 ml (500 µg/ml)

Injektionsprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål.

Ikke alle pakningsstørrelser må markedsføres.

#### **6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse**

Aranesp er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Aranesp opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. NUMMER (NUMRE) I EU-REGISTRET FOR LÆGEMIDLER**

EU/1/01/185/019 - 020

#### **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

8 juni 2001

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. august 2003