

## MENTIONS LEGALES LONGUES

**ARANESP® Darbepoetin alfa – Solution injectable en seringue préremplie :** 10 µg ; 15 µg ; 20 µg ; 30 µg ; 40 µg ; 50 µg ; 60 µg ; 80 µg ; 100 µg ; 130 µg ; 150 µg ; 300 µg ; 500 µg. **Solution injectable en stylo prérempli (SureClick™) :** 20 µg ; 40 µg ; 60 µg ; 80 µg ; 100 µg ; 130 µg ; 150 µg ; 300 µg ; 500 µg. **COMPOSITION : Seringue préremplie et stylo prérempli :** 10 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (25 µg/ml). 15 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,375 ml (40 µg/ml). 20 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (40 µg/ml). 30 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (100 µg/ml). 40 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (100 µg/ml). 50 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (100 µg/ml). 60 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (200 µg/ml). 80 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,4 ml (200 µg/ml). 100 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,5 ml (200 µg/ml). 130 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,65 ml (200 µg/ml). 150 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,3 ml (500 µg/ml). 300 microgrammes de darbepoetin alfa dans 0,6 ml (500 µg/ml). 500 microgrammes de darbepoetin alfa dans 1 ml (500 µg/ml). La darbepoetin alfa est produite sur des Cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant. **Excipients :** Phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement par ARANESP® doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus. ARANESP® est présenté en seringue préremplie prête à l'injection et en stylo prérempli prêt à l'injection (SureClick™). ARANESP® présenté en stylo prérempli doit être administré uniquement par voie sous cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe «Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination». **Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique :** Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution. ARANESP® peut être administré par voie sous cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobine à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est à privilégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques. En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologie doit être ajustée. Le traitement avec ARANESP® est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :

**Adultes insuffisants rénaux chroniques. Phase correctrice :** La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl (0,6 mmol/l) en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra

être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

**Phase d'entretien :** Pendant la phase d'entretien, ARANESP<sup>®</sup> peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP<sup>®</sup> peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. La dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible. Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'Aranesp est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie. Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines. Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité. Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'ARANESP<sup>®</sup> une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire d'ARANESP<sup>®</sup> (µg/semaine) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale d'ARANESP administrée toutes les 2 semaines (µg/2 semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de 2 semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par ARANESP<sup>®</sup>, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

**Enfants insuffisants rénaux chroniques. Phase correctrice :** Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 µg/kg peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. Le

taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants. Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans. **Phase d'entretien** : Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, ARANESP peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP® toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP® équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP® peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'ARANESP® une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'ARANESP® une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire d'ARANESP® ( $\mu\text{g}/\text{semaine}$ ) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. La dose initiale d'Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semaine}$ ) à administrer toutes les deux semaines en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale de r-HuEPO (UI/semaine) sur deux semaines par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par ARANESP®, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée. La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible. Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'ARANESP® est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie. Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines. Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité. **Coût du traitement journalier** : Se reporter au prix du conditionnement unitaire. **Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux** : ARANESP® doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution. En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-

après. La dose initiale recommandée est de 500 µg (6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace. Le traitement par ARANESP® doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie. Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 à 50% afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'ARANESP® est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 µg, 300 µg ou 150 µg doit être envisagé. Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50%. Le traitement par ARANESP® devra être temporairement arrêté si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25% inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%. **Coût du traitement journalier** : Se reporter au prix du conditionnement unitaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité connue à la darbepoétin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients. Hypertension artérielle mal contrôlée. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Généralités** : Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire. L'absence de réponse au traitement par ARANESP® doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée. Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les ASEs, incluant la darbepoétin alfa. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoétin alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir au paragraphe « Effets indésirables »). L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec ARANESP®. Par conséquent, aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le foie étant considéré comme la voie principale d'élimination d'ARANESP® et de la r-HuEPO, ARANESP® doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie hépatique. ARANESP® doit être également utilisé avec précaution chez les patients atteints d'anémie falciforme. Un usage détourné d'ARANESP® chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive de l'hématocrite. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital. Le capuchon de protection de la seringue préremplie de même que celui du stylo prérempli contiennent du caoutchouc naturel (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé au paragraphe « Posologie et mode d'administration ». Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentés au delà

des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines. Aranesp devra être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Aranesp. **Patients insuffisants rénaux chroniques** : Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche. La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par ARANESP®. Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par ARANESP®, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. En cas de taux élevé ou d'augmentation de la kaliémie, il faut envisager l'arrêt de l'administration d'ARANESP® jusqu'à normalisation de la kaliémie. **Patients cancéreux** : *Effet sur la croissance tumorale* : les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer. Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation d'ARANESP® et d'autres ASEs ont montré : - un raccourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients. - une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). - une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients. Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfique/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir paragraphe « Propriétés pharmacodynamiques »). Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe « Posologie et mode d'administration », afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre ARANESP® et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoétin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** :

Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte. Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer ARANESP® chez la femme qui allaite. Quand le traitement par ARANESP® est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.

**EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec ARANESP®.

**EFFETS INDESIRABLES : Généralités :** Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoëtin alfa.

**Expérience issue des essais cliniques : Patients insuffisants rénaux chroniques :** Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Aranesp et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Aranesp, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés. Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où ARANESP® a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP® dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Troubles Cardiaques	Très Fréquent ( $\geq 1/10$ )	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Rash/Erythème
Troubles vasculaires	Peu fréquent ( $\geq 1/1,000$ à $< 1/100$ )	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $\leq 1/10$ )	Douleur au point d'injection

**Patients cancéreux :** Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Aranesp et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP® dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent ( $\geq 1/10$ )	Œdème
	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Douleur au point d'injection

**Expérience après commercialisation :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'Aranesp : • Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez

les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Aranesp doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, rash cutané et urticaire. • Convulsions.

**SURDOSAGE** : La marge thérapeutique d'ARANESP® est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé. En cas de polyglobulie, le traitement par ARANESP® devra être temporairement interrompu (voir paragraphe « Posologie et mode d'administration »). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique. **PROPRIÉTÉS**

**PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : Antianémique – Code ATC : B03XA02. L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène ; elle constitue le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse.

L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à des modifications de l'oxygénation tissulaire. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'érythropoïétine endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en érythropoïétine. Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, l'étiologie de l'anémie est multifactorielle. Chez ces patients, un déficit en érythropoïétine et une diminution de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent tous deux significativement à leur anémie. La darbepoétin alfa stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. La darbepoétin alfa possède cinq chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la darbepoétin alfa a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et par conséquent une plus grande activité *in vivo*. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoétin alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'érythropoïétine. **Patients insuffisants**

**rénaux chroniques** : Au cours de deux études cliniques un plus grand risque de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASEs étaient administrés chez des patients IRC avec des taux cibles d'hémoglobine plus élevés par rapport à des objectifs inférieurs : (13,5 g / dl (8,4 mmol / l) par rapport à 11,3 g / dl (7,1 mmol / l) ; 14 g / dl ( 8,7 mmol / l) par rapport à 10 g / dl (6,2 mmol / l). **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie** : Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 314 patients atteints de cancer du poumon et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée ( $p < 0,001$ ). Les études cliniques ont montré une même efficacité de la darbepoétin alfa qu'elle soit administrée en une seule injection une fois toutes les trois semaines, une fois toutes les deux semaines ou une fois par semaine, sans augmenter la quantité totale de produit. La tolérance et l'efficacité d'ARANESP® administré une fois toutes les trois semaines, mesurées par la réduction des besoins transfusionnels chez des patients traités par chimiothérapie, ont été évaluées au cours d'un essai international randomisé mené en double aveugle. Cette étude a été réalisée chez 705 patients anémiés atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par plusieurs cycles de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés pour recevoir ARANESP®, soit à la dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines, soit à la dose hebdomadaire de 2,25 µg /kg. Dans les deux groupes, la dose a été réduite de 40% par rapport à la dose précédente (par exemple, à 300 µg lors de la première réduction dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines et à 1,35 µg/kg dans le groupe administration hebdomadaire) lorsque l'augmentation du taux d'hémoglobine a été supérieure à 1g/dl sur une période de 14 jours. Dans le groupe administration une fois toutes les trois semaines, 72 % des patients ont nécessité une réduction de dose. Dans le groupe administration hebdomadaire, une réduction de dose a été nécessaire chez 75 % des patients. Cette étude montre que l'administration d'une dose de 500 µg une fois toutes les trois semaines est comparable à une administration hebdomadaire en ce qui concerne

l'incidence des patients ayant reçu au moins une transfusion de la semaine 5 à la fin du traitement. Lors d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 344 patients atteints de pathologies malignes lymphoprolifératives, présentant une anémie et recevant une chimiothérapie, une réduction significative des besoins transfusionnels ainsi qu'une amélioration significative de l'augmentation du taux d'hémoglobine ont été observées ( $p < 0,001$ ). Une amélioration de la fatigue, mesurée par l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue liée à la chimiothérapie anticancéreuse (FACT-fatigue), a également été observée. L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles. Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC 95% : 0,99 ; 1,18], 42 essais et 8167 patients). Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques (RR : 1,67 , [IC 95% : 1,35 ; 2,06], 35 essais et 6769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments, suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : En raison de sa plus grande teneur glucidique, la concentration de darbepoétin alfa dans le sang circulant reste supérieure à la concentration minimale nécessaire à l'érythropoïèse, pendant une durée plus longue que celle de la dose molaire équivalente de r-HuEPO, permettant ainsi une administration moins fréquente de la darbepoétin alfa afin d'obtenir une même activité biologique. **Patients insuffisants rénaux chroniques** : Les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoétin alfa ont fait l'objet d'études cliniques chez des patients insuffisants rénaux chroniques après administration intraveineuse et sous-cutanée. La demi-vie d'élimination terminale de la darbepoétin alfa est d'environ 21 heures (Déviation Standard (DS) = 7,5) par voie intraveineuse. La clairance de la darbepoétin alfa est de 1,9 ml/h/kg (DS = 0,56) et le volume de distribution (Vd) est approximativement égal au volume plasmatique (50 ml/kg). La biodisponibilité est d'environ 37% par voie sous-cutanée. Après une administration sous-cutanée mensuelle d'une dose de darbepoétin alfa allant de 0,6 à 2,1 µg/kg, la demi-vie terminale est de 73 heures (DS = 24). La demi-vie terminale prolongée de la darbepoétin alfa administrée par voie sous-cutanée comparée à la demi-vie terminale par voie intraveineuse est due aux propriétés pharmacocinétiques d'absorption de la voie sous cutanée. Dans les études cliniques, une accumulation minimale a été observée quelle que soit la voie d'administration. Les études précliniques ont montré une clairance rénale minimale (jusqu'à 2% de la clairance totale) qui n'affecte pas la demi-vie sérique. Les données provenant de 809

patients, ayant reçu ARANESP<sup>®</sup> dans les études cliniques européennes, ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine ; aucune différence n'a été observée entre les doses moyennes hebdomadaires administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée. L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques de la darbepoétin alfa chez des enfants (3 à 16 ans) insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, après une administration unique par voie sous-cutanée ou intraveineuse a permis de déterminer les profils pharmacocinétiques pour des périodes allant jusqu'à une semaine (168 heures). Par rapport aux données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte insuffisant rénal chronique sur une même période, la comparaison a montré que les propriétés pharmacocinétiques de la darbepoétin alfa sont similaires chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques. Après administration intraveineuse, une différence d'environ 25% a été observée concernant l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini (AUC[0-∞]) entre l'enfant et l'adulte; toutefois, cette différence était moins de deux fois inférieure à l'AUC (0-∞) observée chez l'enfant. L'AUC (0-∞) chez les adultes et les enfants insuffisants rénaux chroniques a été similaire après administration sous-cutanée, il en a été de même pour la demi-vie après une administration sous-cutanée ou intraveineuse. **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie :** Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 2,25 µg/kg de darbepoétin alfa à des patients adultes cancéreux, un pic moyen de concentration de 10,6 ng/ml (DS = 5,9) a été atteint au temps moyen de 91 heures (DS = 19,7). Ces paramètres correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour une large échelle de doses (de 0,5 à 8 µg/kg une fois par semaine et de 3 à 9 µg/kg toutes les deux semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines). Une augmentation attendue et modérée (< 2 fois) de la concentration sérique a été observée à l'approche de l'état d'équilibre. Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation inattendue après administration répétée. Afin de déterminer avec précision la demi-vie terminale, une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des patients présentant une anémie chimio-induite, traités par une dose sous-cutanée de darbepoétin alfa de 6,75 µg/kg toutes les trois semaines. Dans cette étude, la demi-vie terminale moyenne (DS) était de 74 heures (DS = 27). **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES :** Dans toutes les études menées chez le rat et le chien, ARANESP<sup>®</sup> a entraîné une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire et des réticulocytes correspondant aux effets pharmacologiques attendus. Les effets indésirables observés à de très hautes doses ont été considérés comme reliés à un effet pharmacologique majoré (diminution de la perfusion tissulaire due à une augmentation de la viscosité sanguine). Ceux-ci incluent la myélofibrose et l'hypertrophie splénique ainsi que l'élargissement du complexe QRS à l'électrocardiogramme chez les chiens mais aucun trouble du rythme ni de modifications de l'intervalle QT n'ont été observés. L'utilisation d'ARANESP<sup>®</sup> n'a pas permis de mettre en évidence une génotoxicité potentielle ni d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Lors des études de toxicité chronique, aucune réaction tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée quel que soit le type de tissu. Le potentiel carcinogène de la darbepoétin alfa n'a pas été évalué lors des études animales à long terme. Dans les études effectuées chez le rat et chez le lapin, aucun effet délétère cliniquement significatif sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal n'a pu être observé. Le passage transplacentaire a été faible. Aucune altération de la fertilité n'a été détectée. **INCOMPATIBILITÉS :** En l'absence d'études d'incompatibilités, ARANESP<sup>®</sup> ne doit pas être mélangé ou administré par perfusion intraveineuse en association avec d'autres médicaments. **CONSERVATION :** 2 ans. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière. Pour l'usage ambulatoire, ARANESP<sup>®</sup> peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de 7 jours à température ambiante (jusqu'à 25°C). Lorsque la seringue ou le stylo ont été sortis du réfrigérateur et ont atteint la température ambiante (jusqu'à 25°C) ils doivent être utilisés dans les 7 jours ou jetés. **PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ET**

**D'ELIMINATION:** Chaque emballage contient une notice décrivant toutes les instructions d'utilisation et de manipulation. ARANESP<sup>®</sup> est une solution stérile mais sans conservateur. Avant administration, la solution d'ARANESP<sup>®</sup> doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules visibles. Seules les solutions incolores, limpides ou légèrement opalescentes peuvent être injectées. Ne pas agiter. Laisser la seringue préremplie ou le stylo prérempli atteindre la température ambiante avant injection. Alternier les sites d'injection afin d'éviter une gêne au point d'injection. Le capuchon de protection de la seringue préremplie de même que celui du stylo prérempli contiennent du caoutchouc naturel (un dérivé du latex). Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**Seringue préremplie :** Ne pas administrer plus d'une dose par seringue. Tout produit restant dans la seringue préremplie doit être jeté. Injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection. **Stylo prérempli (SureClick<sup>TM</sup>) :** le stylo prérempli ARANESP<sup>®</sup> délivre la totalité de la dose contenue dans chaque présentation. Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une seule fois. Tout produit restant dans le stylo prérempli jetable doit être jeté.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un centre de dialyse à domicile est également autorisée. **Seringues préremplies et stylos**

**préremplis (SureClick<sup>TM</sup>) :** **Médicament d'exception : Remb. Séc. soc. à 65 % après prescription sur une ordonnance de médicaments d'exception dans le respect des indications de la fiche d'information thérapeutique.**

Agréés collectivités. Pris en charge en sus de la T<sub>2</sub>A. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen

Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** Amgen

S.A.S. - 62, Bd Victor Hugo- 92200 Neuilly-sur-Seine. Tel. : 01 40 88 27 00. **NUMÉROS AU**

**REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS :** **Seringues préremplies :**

seringues préremplies en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G – **Boîtes de 1 seringue préremplie :** ARANESP<sup>®</sup> 10 µg : EU/1/01/185/001, CIP 356 781-3, Prix : 23,29 € ;

ARANESP<sup>®</sup> 20 µg : EU/1/01/185/005, CIP 356 786-5, Prix : 44,03 € ; ARANESP<sup>®</sup> 30 µg :

EU/1/01/185/007, CIP 356 788-8, Prix : 63,43 € ; ARANESP<sup>®</sup> 40 µg : EU/1/01/185/009, CIP

356 790-2, Prix : 82,83 € ; ARANESP<sup>®</sup> 50 µg : EU/1/01/185/011, CIP 356 792-5, Prix : 102,23

€ ; ARANESP<sup>®</sup> 60 µg : EU/1/01/185/013, CIP 356 794-8, Prix : 121,63 € ; ARANESP<sup>®</sup> 80 µg :

EU/1/01/185/015, CIP 356 796-0, Prix : 160,43 € ; ARANESP<sup>®</sup> 100 µg : EU/1/01/185/017, CIP

356 798-3, Prix : 198,10 € ; ARANESP<sup>®</sup> 130 µg : EU/1/01/185/069, CIP 380539-4, Prix :

252,29 € ; ARANESP<sup>®</sup> 150 µg : EU/1/01/185/019, CIP 356 801-4, Prix : 288,41 € ;

ARANESP<sup>®</sup> 300 µg : EU/1/01/185/021, CIP 356 803-7, Prix : 557,49 € ; ARANESP<sup>®</sup> 500 µg :

EU/1/01/185/031, CIP 360 511-7, Prix : 912,05 €. **Seringues préremplies sécurisées :** seringues

préremplies sécurisées en verre de type 1 avec des aiguilles en acier inoxydable 27G – **Boîtes de**

**1 seringue préremplie sécurisée :** ARANESP<sup>®</sup> 20 µg : EU/1/01/185/078, CIP 34009 395 915 7

5, Prix : 44,03 € ; ARANESP<sup>®</sup> 30 µg : EU/1/01/185/080, CIP 34009 395 918 6 5, Prix : 63,43

€ ; ARANESP<sup>®</sup> 40 µg : EU/1/01/185/082, CIP 34009 395 920 0 8, Prix : 82,83 € ; ARANESP<sup>®</sup>

**50 µg :** EU/1/01/185/084, CIP 34009 395 922 3 7, Prix : 102,23 € ; ARANESP<sup>®</sup> 60 µg :

EU/1/01/185/086, CIP 34009 395 925 2 7, Prix : 121,63 € ; ARANESP<sup>®</sup> 80 µg :

EU/1/01/185/088, CIP 34009 395 927 5 6, Prix : 160,43 € ; ARANESP<sup>®</sup> 100 µg :

EU/1/01/185/090, CIP 34009 395 929 8 5, Prix : 198,10 € ; ARANESP<sup>®</sup> 130 µg :

EU/1/01/185/092, CIP 34009 395 931 2 8, Prix : 252,29 € ; ARANESP<sup>®</sup> 150 µg :

EU/1/01/185/094, CIP 34009 395 933 5 7, Prix : 288,41 € ; ARANESP<sup>®</sup> 300 µg :

EU/1/01/185/096, CIP 34009 395 935 8 6, Prix : 557,49 € ; ARANESP<sup>®</sup> 500 µg :

EU/1/01/185/098, CIP 34009 395 937 0 8, Prix : 912,05 €. **Stylos préremplis (SureClick<sup>TM</sup>) :**

les seringues situées à l'intérieur du stylo sont en verre de type 1 avec des aiguilles en acier

inoxydable 27G. **Boîtes de 1 stylo prérempli :** ARANESP<sup>®</sup> 20 µg : EU/1/01/185/047, CIP 365

882-3, Prix : 44,03 € ; ARANESP<sup>®</sup> 40 µg : EU/1/01/185/049, CIP 365 885-2, Prix : 82,83 € ;

ARANESP<sup>®</sup> 60 µg : EU/1/01/185/051, CIP 365 887-5, Prix : 121,63 € ; ARANESP<sup>®</sup> 80 µg :

EU/1/01/185/052, CIP 365 931-4, Prix : 160,43 € ; ARANESP<sup>®</sup> 100 µg : EU/1/01/185/053, CIP

365 932-0, Prix : 198,10 € ; ARANESP<sup>®</sup> 130 µg : EU/1/01/185/072, CIP 380546-0 Prix : 252,29 € ARANESP<sup>®</sup> 150 µg : EU/1/01/185/054, CIP 365 933-7, Prix : 288,41 € ; ARANESP<sup>®</sup> 300 µg : EU/1/01/185/055, CIP 365 934-3, Prix : 557,49 € ; ARANESP<sup>®</sup> 500 µg : EU/1/01/185/056, CIP 365 936-6, Prix : 912,05 €. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 8 juin 2001/19 mai 2006. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 13 janvier 2010. ARA MLL100121

*En application des dispositions de la loi « Informatique & Libertés », vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Amgen SAS, 62 Bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex.*

*Amgen s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de la Visite Médicale et met à votre disposition un numéro vert : 0 800 57 48 90 pour recueillir vos remarques et suggestions.*