

Attività di un Ambulatorio di Cardiologia Pediatrica in un Ospedale di Zona

Activity of a service of paediatric cardiology department in a district general hospital

Summary

Aim: echocardiography (E) provides a precise definition of congenital heart defects (CHD). Moreover it is a non-traumatic, repeatable, low-cost, low-risk technique. However specific training is required. We assess a child evaluation model for cardiologists with special expertise in paediatric (P) E in a district general hospital. **Methods:** a new weekly laboratory for P E was set up in September 2003 (20 patients/month). The children came from the P Department or directly from GPs. The evaluation criteria were: cyanosis, heart failure, decreased pulses, chest pain and pallor. The main cause for referral was murmur.

Results: 810 examinations were performed over three years (116 were controls). Among the 694 non-control cases, CHD occurred in 10.6%. This percentage was higher (21.8%, 54/247) in the P Department group and lower (5.6%, 25/447) in the GP group. The most frequent CHDs were: ductus arteriosus, and ventricular and atrial septal defects in new-born children and babies; Kawasaki syndrome in children from 1 to 6 years old; and mitral valve prolapse in older children. Seven patients quickly underwent heart surgery for severe heart diseases. Using E as a 'gold standard', the sensitivity of clinical evaluation was 73% and specificity 52%; the positive predictive value was 72% and negative 55%.

Conclusion: this model can work effectively in identifying pathology and choosing the most appropriate therapy. Furthermore it reduces time-to-diagnosis and the long waiting times for E in tertiary academic hospitals. Parental anxiety and uneasiness also decrease. Cardiologists with specific training in P E are potentially well equipped to provide this basic screening service.

Becuzzi L, Venturini E, Gragnani SG, et al. Activity of a service of paediatric cardiology department in a district general hospital. *Trends Med* 2007; 7(4):259-265.

© 2007 Pharma Project Group srl

Lucia Becuzzi, Elio Venturini, Samuele Giuseppe Gragnani*, Roberto Testa

U.O. Cardiologia e *U.O. Pediatra
Ospedale Civile "Bassa Val di Cecina"
Cecina -LI-

Key words

**ecocardiography
congenital heart disease
paediatric cardiology**

Elio Venturini

U.O. Cardiologia-UTIC
Ospedale Civile "Bassa Val di Cecina"
Via Montanara
57023 Cecina -LI-
Tel: ++39-0586614210
Fax: ++39-0586614268
E-mail: e.venturini@nord.usl6.toscana.it

Introduzione

Dal momento della sua introduzione nella pratica clinica, il ricorso all'ecocardiogramma pediatrico è aumentato in maniera esponenziale; in periodi recenti¹ si è osservato un incremento di ben 10 volte del numero degli esami effettuati in centri di cardiologia pediatrica per richiesta di ospedali periferici. Conseguentemente è aumentato il numero dei bambini, spesso con soffio cardiaco, risultati poi normali alla valutazione strumentale^{1,2}. Le cause sono varie.

Innanzitutto, sino al 50% dei bambini possono presentare un "soffio" anche se le anomalie strutturali del cuore sono presenti solamente nell'1% dei nati³; la possibilità di diagnosi all'auscultazione cardiaca è spesso scarsa e non solo da parte del medico generico. L'accuratezza diagnostica degli specializzandi in pedia-

tria della Duke University è risultata molto bassa, pari al 33%; e paradossalmente l'errore più frequente è stato la corretta diagnosi del "soffio innocente"⁴. E' evidente che la sensibilità e la specificità diagnostica aumentano nel caso di pediatri esperti o cardiologi pediatrici^{3,5,6}; ma è anche vero che nella realtà sanitaria italiana i centri di cardiologia pediatrica sono in numero limitato e con distribuzione preferenziale in alcune aree geografiche⁷. Ne consegue una difficoltà di accesso per una valutazione qualificata, con lunghe liste di attesa.

D'altra parte, un laboratorio di ecocardiografia per adulti non può rispondere *sic et simpliciter* alla maggiore richiesta di esami pediatrici. Hurwitz et al⁸ riferiscono che solo poco più della metà degli esami eseguiti da cardiologi per adulti erano tecnicamente ineccepibili e correttamente interpretati; gli errori erano sia di mancata diagnosi di patologie rilevanti (coartazione aortica, difetti interatriali e interventricolari, dotto di Botallo pervio) come pure di eccessiva enfattizzazione di minime lesioni (piccoli rigurgiti e forame ovale pervio). Le conseguenze sono comunque negative, sia per il paziente esposto ai rischi di una ritardata diagnosi e terapia che per la struttura, sommersa da richieste ridondanti ed inutili.

Altra causa della crescente richiesta di ecocardiogrammi pediatrici è la spinta dei genitori, in ansia per una rapida diagnosi, erroneamente consapevoli che solo la valutazione strumentale sia garanzia di normalità del cuore^{2,9}. Inoltre, nel percorso diagnostico che porta dal soffio alla diagnosi, il ricorso all'ecocardiogramma è quasi automatico non solo per il medico di famiglia, ma anche per il cardiologo per adulti rispetto al cardiologo pediatrico, con strategia cost-effective meno conveniente⁹.

Peraltro, già nel 1997, l'*American Academy of Pediatrics*¹⁰ in un suo statement, ricordava l'importanza dell'ecocardiografia stimolando l'acquisizione di competenze adeguate, anche in ospedali periferici tramite adeguato training in centri di riferimento, con riduzione di costosi trasferimenti del paziente e dei tempi di diagnosi. Tali raccomandazioni nascevano dall'osservazione che, benché il soffio sia la principale causa di consulto in un centro di cardiologia pediatrica¹¹, tuttavia, un esame clinico normale non esclude una cardiopatia congenita che, in una visita di routine può non essere diagnosticata in circa la metà dei casi¹².

Se, infatti, nel caso dei bambini e degli infanti più grandi, un esame clinico in mani esperte è un mezzo di screening molto sensibile ed accurato¹³ e il valore aggiunto dell'ecocardiogramma probabilmente è scarso, nei neonati con soffio⁶ lo scenario è completamente diverso: infatti la metodica aumenta drasticamente l'accuratezza della diagnosi. Inoltre l'indagine ecocardiografica è tecnica molto sensibile quando la cardiopatia è paucisintomatica o asintomatica¹⁴ ed è di prima scelta in quanto non traumatica, priva di rischi, di esposizione a radiazioni ionizzanti, facilmente ripetibile e relativamente di basso costo.

E' chiaro che oltre al soffio, la presenza di alcuni criteri clinico-strumentali come la familiarità, lo scompenso, il ritardo di accrescimento, la cianosi, la riduzione dei polsi, le caratteristiche del soffio stesso (pansistolico, diastolico, continuo, associato a ipercontrattilità del precordio) sono indicazione *tout-court* a indagine ecocardiografica nel sospetto di cardiopatia congenita.

Pertanto con l'obiettivo di dotare il nostro ospedale delle competenze necessarie all'esecuzione di un ecocardiogramma pediatrico, un cardiologo per adulti della nostra U.O. è stato inviato presso il centro di riferimento per la cardiologia pediatrica. Dopo adeguato periodo di training in questa struttura, secondo le linee guida¹⁵ il professionista ha acquisito le competenze necessarie alla corretta esecuzione dell'indagine strumentale. Queste erano rafforzate dall'istituzione nel nostro ospedale di un ambulatorio di follow-up (in collaborazione con i cardiologi e i cardiocirurghi) per i piccoli pazienti del nostro territorio sottoposti ad intervento cardiocirurgico, che ha ridotto sensibilmente il disagio per le famiglie. Le motivazioni che spingevano a dotare il nostro ospedale di un Ambulatorio di Ecocardiografia Pediatrica (AEP) erano diverse: la necessità di effettuare attività diagnostica di base per un punto nascita con oltre 700 neonati/anno; l'interesse specifico di alcuni Cardiologi; le richieste dei Medici di famiglia e della Medicina sportiva.

Scopo del presente lavoro è di riportare l'esperienza dei primi 3 anni di attività dell'Ambulatorio di Ecocardiografia Pediatrica del nostro ospedale; abbiamo analizzato, inoltre, l'impatto sulla diagnosi non solo della tecnica strumentale ma anche dell'età dei pazienti, della modalità e dei criteri di invio da parte del me-

dico (Pediatra ospedaliero, Pediatra/Medico di famiglia e accesso diretto).

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto un periodo di 3 anni dal settembre 2003 (quando l'AEP iniziava la sua attività per i bambini compresi tra 0-14 anni) al settembre 2006. Ogni settimana erano garantiti 5 esami, 2 con lista riservata all'U.O. di Pediatria e 3 con prenotazione diretta da parte dell'utente tramite C.U.P. (Centro Unico Prenotazioni) con richiesta del Pediatra/Medico di famiglia. In totale, pertanto erano eseguiti una media di 20 esami/mese con un carico orario di 14 ore mensili. La lista di attesa per i pazienti ambulatoriali non ha mai superato la settimana.

Per i neonati, dopo iniziale valutazione clinica da parte del pediatra (ECG a 12 derivazioni e, quando indicato, radiografia del torace), i

motivi per l'invio all'AEP erano: presenza di sintomi e segni indicativi di cardiopatia (cianosi, soffio, scompenso, riduzione/assenza di polsi, aritmia); segni meno specifici (pallore, sudorazione durante la poppata, tachicardia, bassa saturazione di O₂); la presenza di anamnesi familiare patologica e di malattie extracardiache associate a cardiopatia congenita. Nei lattanti, secondo protocollo interno anche la crisi di ALTE era indicazione allo studio ecocardiografico (oltre che ad ECG per analisi del QT).

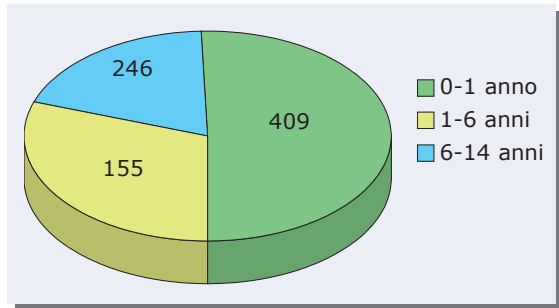
La valutazione delle coronarie nella Sindrome di Kawasaki (SK) e il sospetto di pericardite erano altra causa di invio all'AEP nei bambini in età più grandi. Per i bambini con accesso diretto tramite CUP la motivazione principale era rappresentata dal "soffio" e più raramente da altri segni o sintomi (dolore toracico, cardiopalmo, lipotimia/sincope, valori pressori anomali), scompenso e malattie extracardiache

Tabella 1. Controlli ecocardiografici suddivisi per età e provenienza.

Età	0-1		1-6		6-14		Totale
	Pediatria	C.U.P.	Pediatria	C.U.P.	Pediatria	C.U.P.	
Controlli	16	79	3	8	0	10	116

Tabella 2. Casistica suddivisa per patologia, età e provenienza.

Età	Pediatria			CUP			Totale
	0-1	1-6	6-14	0-1	1-6	6-14	
Forame Ovale pervio	33			14	1	1	49
Dotto di Botallo	15			3	2		20
Difetto interventricolare	14			2	1		17
Difetto interatriale	8	1		3		1	14
Canale Atrioventricolare	3						3
Coartazione aortica	2						2
Cuore Sinistro ipoplasico	1						
Origine anomala coronaria	1						1
Rabdomiosarcoma	1						1
Stenosi polmonare	1						1
Atresia della polmonare	2						2
Bicuspidia Aortica	1					1	2
Anomalia di Ebstein	1						1
Ipertrofia Ventricolare sinistra	1						1
Aneurisma setto interatriale	2			1			3
Sindrome di Kawasaki		1			2		3
Prolasso Valvolare Mitralico			3			10	13
Normali	79	25	52	129	111	165	561

Figura 1. Totale degli esami (n° 810) suddivisi per età.

abituamente associate a cardiopatia. Non sempre, però, nella richiesta era specificata la causa del ricorso all'esame strumentale. Lo studio ecocardiografico (M-Mode, 2D, CW, PW Doppler e Color) era, eccetto esame in condizioni di urgenza, eseguito dal solito operatore (L.B.) all'uopo formato. La macchina utilizzata era l'Acuson Sequoia 512.

Relativamente alla casistica dei pazienti provenienti dall'U.O. di Pediatria (per i quali era disponibile l'esame obiettivo pre-esame) abbiamo calcolato la sensibilità, la specificità, il potere predittivo negativo e positivo della valutazione clinica avendo come *gold standard* l'esame ecocardiografico.

Risultati

Nel periodo in esame sono stati eseguiti 810 esami, 266 (32.8%) richiesti dalla Pediatria, 544 (67.2%) con accesso tramite C.U.P. Il 50.5% degli esami (409/810) era eseguito nella fascia di età 0-1 anno; il 19.1% (155/810) da 1 a 6 anni e il 30.4% (246/810) dai 6 ai 14 anni (figura 1). Dall'analisi dei dati relativi alla prevalenza delle anomalie cardiache sono stati esclusi i "controlli". Questi erano preponderanti nel gruppo 0-1 anno e, almeno in parte, giustificati per quelle patologie che presentano una risoluzione sia spontanea sia farmacologica (forame ovale pervio, piccoli difetti interventricolari, dotto di Botallo pervio). Tuttavia la preponderanza degli stessi (tabella 1) nel gruppo C.U.P. indica un più facile ricorso alla ripetizione dell'esame nei pazienti con accesso diretto.

Un'anomalia cardiaca era presente nel 19.1% degli esami totali; non considerando però il forame ovale pervio (FOP) e l'aneurisma del setto interatriale si scendeva al 10.6% (81/694). Analizzando i dati in base alla provenienza dei

bambini, una cardiopatia congenita era presente nel 21.8% (54/247) degli esami richiesti dalla Pediatria, e solo nel 5.6% (25/447) dei pazienti con accesso tramite C.U.P. all'AEP. La casistica suddivisa per patologia, età e provenienza è riportata nella tabella 2.

L'anomalia cardiaca più frequente è risultata il FOP (36.8%); ma relativamente alle 81 cardiopatie congenite rilevanti le più frequenti sono state il Dotto di Botallo pervio (DB) con 20 casi (24.7%), il difetto interventricolare (DIV) con 17 casi (21%) e il difetto interatriale (DIA) con 14 casi (17.3%).

L'analisi per età evidenzia che, mentre entro il primo anno sono diagnosticate la quasi totalità delle tre cardiopatie, il prolasso valvolare mitralico (PVM) è riscontrato solo nei bambini più grandicelli (oltre i 6 anni di età). Inoltre è l'unica cardiopatia congenita con maggiore prevalenza (10/12 pari a al 76.9%) nei pazienti con accesso C.U.P. La SK è diagnosticata solo nel gruppo di bambini in età prescolare (1-6 anni).

Sette sono state le cardiopatie congenite sottoposte a immediata correzione chirurgica (in neonati), tutte inviate dalla Pediatria e correttamente diagnosticate presso l'AEP: 1 coartazione aortica severa, 1 canale intermedio, 2 canali AV completi in Sindrome di Down, 1 cuore sinistro ipoplasico, 2 DIV perimembranosi ed infine una Sindrome di Alagille associata a DIV ed atresia della polmonare.

Un lattante di 3 mesi si presentava per quadro di scompenso con ventricolo sinistro dilatato, globoso ed ipocinetico; era inviato presso il centro di riferimento col sospetto di cardiomiopatia dilatativa idiopatica, ma l'indagine emodinamica era diagnostica per un'origine polmonare anomala della coronaria sinistra.

Infine anche nella nostra casistica si documenta la tipica associazione tra Canale AV e Sindrome di Down: due su tre neonati erano affetti dalla cromosomopatia. La sensibilità nel riconoscere un soffio come patologico, da parte dei pediatri del nostro ospedale era del 73% e la specificità del 52%; il potere predittivo positivo era pari al 72% e quello negativo a 55%. Nelle figure 2 e 3 è rappresentato un esempio di DIV muscolare.

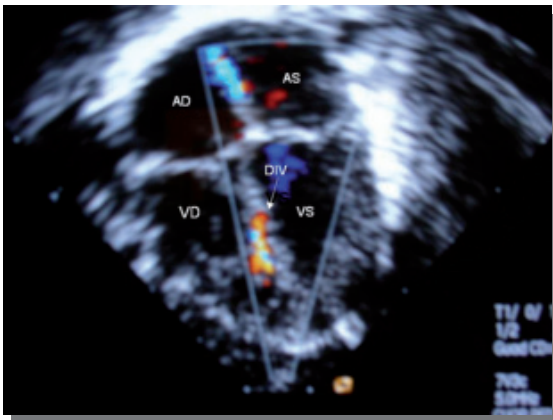
Discussione

L'analisi dei primi tre anni di vita dell'AEP dimostra che anche in un ospedale periferico è

Figura 2. Proiezione parasternale asse lungo: DIV del setto medio.



Figura 3. Stesso caso della figura precedente, ma in proiezione 4 camere apicale.



possibile acquisire, da parte del cardiologo per adulti, le competenze necessarie per effettuare ed interpretare correttamente un ecocardiogramma su pazienti pediatrici. Ciò è stato possibile dopo un adeguato periodo di training presso la struttura di riferimento di terzo livello e tramite corsi intensivi presso cardiologie pediatriche.

Inoltre il carico di lavoro annuale medio dell'AEP collocandosi a metà tra il numero di ecocardiogrammi richiesti dalle linee guida ACC/AHA¹⁶ per il livello *core* (150/anno) e l'*advanced* (350/anno), ha consentito un miglioramento della tecnica di esecuzione; la creazione del citato ambulatorio di follow-up dei piccoli cardioperati ha affinato la capacità interpretativa delle immagini tramite il confronto con colleghi più esperti che si sono trovati in pratica a svolgere il ruolo di tutor.

Relativamente alla prima valutazione ecocardiografica, un'anomalia strutturale cardiaca è

stata dimostrata in un paziente ogni cinque, ed una cardiopatia congenita in uno ogni dieci.

Tra tutte le anomalie, la più frequente è risultata il FOP, con una distribuzione pressoché esclusiva nei primi mesi di vita; infatti, come noto, esso tende ad obliterarsi spontaneamente precocemente. Era presente in soli due pazienti più grandi, nei quali peraltro aumenta il rischio cardioembolico¹⁶.

La prevalenza delle singole cardiopatie congenite è lievemente diversa da quella riportata in letteratura^{17,18}: la diagnosi più frequente è quella di DB che supera, sia pur di poco, il DIV. Tale discrepanza, oltre che nella esiguità della nostra casistica, trova spiegazione in un bias di selezione dei pazienti. La maggioranza di quelli inviati dalla U.O. di Pediatria sono neonati e, come noto, il dotto arterioso è la cardiopatia più frequente in epoca neonatale^{6,11}.

E' stato inoltre possibile individuare rapidamente cardiopatie con severo impegno emodinamico senza ritardare il necessario trattamento medico o chirurgico e riducendo il rischio di gravi sequele¹⁹. Inoltre l'ecocardiogramma ha consentito di diagnosticare anche cardiopatie, come il rhabdomyosarcoma e la origine anomala della coronaria, che, pur non "soffiando", sono altrettanto pericolose. E' importante ricordare come nei neonati l'ecocardiografia è strumento indispensabile per ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare; il solo esame di routine può, infatti, non diagnosticare sino al 50% delle cardiopatie²⁰, anche perché il contributo alla diagnosi sia dell'ECG sia della radiografia del torace non sempre è dirimente.

Tuttavia, anche nei bambini più grandi, l'AEP si è dimostrato di una certa utilità. E' interessante osservare il discreto numero di PVM nella fascia di età tra i 6 e i 14 anni specie con accesso C.U.P., anche se la prevalenza del 1.9% non si discosta da quella riportata in letteratura²¹. Anche il comportamento della SK nella nostra casistica non si discosta da quanto già osservato²², con un picco di incidenza della malattia intorno ai due anni di età e assenza della stessa oltre gli otto.

Analizzando poi le due diverse modalità di accesso, quella diretta (C.U.P.) è senz'altro meno filtrata e ponderata; ciò si traduce in un numero maggiore di esami normali e ridondanti come indica anche la grande quantità di controlli nella fascia di età 0-1 (tabella 2). Viceversa, l'accuratezza della valutazione clinica dei

pediatri ospedalieri è risultata buona e paragonabile a quella di centri qualificati^{5,6}.

Il problema della accurata selezione dei pazienti da inviare all'AEP è peraltro presente in letteratura¹⁻³; talora è stato risolto mediante prevalutazione del bambino da parte del Pediatra che convalidava o no la richiesta del Medico di famiglia². Nella realtà sanitaria italiana tale approccio, peraltro limitato ai "soffi", pare logisticamente poco applicabile. Riteniamo, invece, che la via da seguire sia quella di una maggiore collaborazione specie con i Pediatri di famiglia al fine di tracciare percorsi diagnostici condivisi evitando così esami inutili.

La disponibilità di un AEP in un ospedale periferico comporta poi un ulteriore vantaggio: quello di razionalizzare l'accesso al centro di cardiologia pediatrica di terzo livello, decongestionandolo e riducendo consulti ridondanti ed inutili. In un'esperienza analoga condotta in Gran Bretagna² l'apertura in centri "spoke" di AEP consentiva di ridurre il numero di pazienti con ecocardiogramma normale valutati nel centro "hub" dal 31% al 9.8%. Ciò si traduceva in una decisa riduzione della lista di

attesa nel centro di cardiologia pediatrica.

Inoltre, la disposizione a "macchia di leopardo" dei centri di terzo livello ha costretto, anche nel recente passato, le famiglie dei piccoli pazienti a lunghe ed estenuanti peregrinazioni; la disponibilità in periferia di un AEP che fornisca una diagnosi anatomico-funzionale rapida (la lista di attesa non ha mai superato la settimana), ma efficiente ed accurata, ha consentito di coniugare efficienza nella gestione delle cardiopatie congenite con il minimo disagio per i genitori. In questa ottica è stato avviato, presso il nostro ospedale, l'ambulatorio di follow-up per il cardiopatico congenito che come valore aggiunto ha reso possibile un accrescimento culturale tramite lo scambio con i cardiologi e i cardiocirurghi pediatrici.

In conclusione, la nostra esperienza dimostra che anche un cardiologo per adulti, dopo specifico training, è in grado di garantire un buon livello di accuratezza diagnostica nello screening delle cardiopatie congenite. In una realtà di risorse limitate, ciò consente una diagnosi precoce con invio a trattamento adeguato, massimizzando i benefici per i piccoli pazienti e riducendo i disagi per le famiglie. **ITM**

Bibliografia

1. **Allena J, Dickinson DF, Ramachandran A, et al.** Development of a cardiac technician led paediatric echocardiographic service-experience from a district general hospital in United Kingdom. *Cardiol in the Young* 2005; 15:299-301.
2. **Pushparajah K, Garvie D, Hickey A, et al.** Managed Care Network for the assessment of cardiac problems in children in a district general hospital: a working model. *Arch Dis Child* 2006; 91:892-895.
3. **Newburger JW, Rosenthal A, Williams RG, et al.** Noninvasive tests in the initial evaluation of heart murmurs in children. *N Engl J Med* 1983; 308: 61-64.
4. **Gaskin PRA, Owens SE, Talner NS, et al.** Clinical Auscultation Skills in Pediatric Residents. *Pediatrics* 2000; 105: 1184-87.
5. **Farrar KFM, Rennie JM.** Neonatal murmurs: are senior house officers good enough? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed 2003; 88: F147-F151.
6. **Azhar AS, Habib H.** Accuracy of the initial evaluation of Heart Murmurs in neonates: Do we need an Echocardiogram? *Pediatr Cardiol* 2005; 26:1-5.
7. **Manes MT, Pintaudi C, Balsano M, et al.** Soffio cardiaco funzionale ed ecocardiografia: un problema risolto? *Ital Heart J Suppl* 2000; 1 (12):1582-1585.
8. **Hurwitz RA, Caldwell RL.** Should paediatric echocardiography be performed in adult laboratories? *Pediatrics* 1998; 102:e15.
9. **Bensky AS, Covitz W, DuRant RH.** Primary care Physicians' use of screening echocardiography. *Pediatrics*, 1999; 103:e40.
10. **American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology.** Echocardiography in Infants and Children. *Pediatrics* 1997; 99:921.
11. **Geggel RL.** Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. *Pediatrics* 2004; 114:e409-e417.
12. **Wren C, Richmon S, Donaldson L.** Presentation of congenital heart disease in infancy: implication for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1999; 80:F49-F53.
13. **Castello-Herbreteau B, Valiant MC, Magontier N, et al.** Diagnostic value of physical examination and electrocardiogram in the initial evaluation of heart murmurs in children. *Arch Pediatr* 2000; 7:1041-1049.
14. **Savino K, Bentivoglio M, Sardone MG, et al.** Raddiomomi multipli in età neonatale. Descrizione di un caso clinico. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1 (4):547-550.
15. **Sanders SP, Colan SD, Cordes TM, et al.** Task Force 2: Pediatric Training Guidelines for Noninvasive Cardiac Imaging. *JACC* 2005; 46:1384-1388.
16. **Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al.** ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95:1686-1744.

17. **Friedman WF, Silverman N.** Congenital Heart Disease in Infancy and Childhood. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Eds.). Heart Disease 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001: 1506.
18. **Freed MD.** Anatomia patologica. Fisiopatologia. Diagnosi e trattamento delle cardiopatie congenite. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (Eds.). Hurst. Il Cuore. 10th ed. Milano McGraw-Hill, 2002:2097.
19. **Silove ED.** Assessment and management of congenital heart in the newborn by the district paediatrician. Arch Dis Child 1994; F71-F74.
20. **Meberg A, Otterstadt JE, Froland G, et al.** Early clinical screening of neonates for congenital heart defects: the cases we miss. Cardiol Young 1999; 9:169-174.
21. **Bonow RO, Braunwald E.** Valvular Heart Disease. In: E. Braunwald, D.P. Zipes and P. Libby (Eds.). Heart Disease 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001: 1553.
22. **Davis RL, Waller PL, Mueller BA, et al.** Kawasaki syndrome in Washington state: race specific incidence rates and residential proximity to water. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149:66.

Alberti C.	131	Fayer F.	123	Pazzaglia M.	189
Amato S.	123	Fertitta E.	123	Pedicino P.M.	29
Aquilina M.	189	Florio F.	155	Pedicino M.O.	29
Autiero G.	147	Fogli M.	81	Pepino P.	253
Averna M.R.	123	Foresta A.	123	Petrosillo N.	87
Babini E.	189	Franco L.	173	Pieri M.	181
Balducelli M.	189	Gamberini A.	189	Pinna G.B.	33, 253
Barbagallo C.M.	123	Giordano A.	253	Pomilla M.	123
Becuzzi L.	259	Graghani S.G.	259	Pontremoli R.	165
Bosotti L.	113	Gueli M.C.	123	Rinella M.R.	123
Cacciapuoti F.	205	Iannelli G.	33, 253	Ripoli R.C.	29
Calza L.	55	Imperadore F.	249	Rocco A.	147
Candoni A.	155	Lombardi F.	113	Salerno D.	113
Cappelli P.	97	Lorenzi S.	227	Sandomenico C.	173
Casanova R.	189	Lucreziotti S.	113	Simeone E.	155
Casaretti R.	173	Lupo A.	215	Somma C.	33
Castini D.	113	Maines M.	249	Sponzilli C.	113
Cavani E.	117, 195	Manfredi R.	55	Stassano P.	253
Cefalù A.B.	123	Marasini B.	1	Tassin S.	29
Cemin C.	249	Maresta A.	189	Testa R.	259
Cogo R.	15	Massarotti M.	1	Terraneo C.	249
Comella P.	173	Mattina R.	71	Trimarco B.	41, 237
Compare D.	147	Monaco M.	33, 253	Troisi N.	33, 253
De Colibus P.	147	Musuraca G.	249	Turani M.	29
De Conno F.	10, 50, 142	Nardone G.	147	Varani E.	189
Della Casa S.	189	Notarbartolo A.	123	Vecchi G.	189
Di Bella F.	123	Noto D.	123	Venturini E.	259
Di Tommaso L.	33, 253	Parollo R.	189	Vergara G.	249
Donati M.	29	Paura C.	117	Zaffagnini G.	189
Fanin R.	155				

Acidi grassi omega-3	55, 87, 97	Iperensione	41, 237
Acido ialuronico	81	Itraconazolo	155, 227
Acido urico	165	Leucemia acuta	155
Aggregazione piastrinica	205	Ligasano	117
Aneurisma focale	113	Lombosciatalgia	29
Angiografia coronarica	253	Losartan	165
Angioplastica	189	<i>Malassezia</i> spp.	227
Aspirina	205	Nefropatia	97, 131
Aterosclerosi polidistrettuale	253	Nevralgia post-herpetica	181
Catecolamine	41	Piede diabetico	117, 195
Capecitabina	173	<i>Pityriasis Versicolor</i>	227
Cardiologia pediatrica	259	Placca aterosclerotica	205
Claritromicina	71	Poliuretano espanso	117
Condroitin-solfato	81	Polmonite	15
Condropatia	81	Prulifloxacin	195
Dislipidemia	55, 87, 97, 215	Qualità del sonno	10
Dolore cronico	10, 50, 142	Rabeprazolo	147
Ecocardiogramma pediatrico	259	Rischio cardiovascolare	165
Endoarterectomia carotidea	33	Rivascolarizzazione miocardica	33, 253
Fluorochinoloni	15	Statine	123
<i>Helicobacter pylori</i>	147	Terapia antiretrovirale	55
Immunoglobuline	1	Terapia HAART	87
Infarto miocardico acuto	189	Tramadolo	10, 50, 142, 181
Infezioni fungine	155	Trapianto di midollo osseo	155
Infezione HIV	55	Trigliceridi	97
Infezioni odontoiatriche	71	Trombolisi	249
Inibitori di pompa protonica	147	Tumore del colon	173
Inibitori GPIIb/IIIa	205	Ulcerazioni	117
Insufficienza renale cronica	215	Vasculite cutanea	1
Insulino-resistenza	41	Vena safena	113
Iperlipidemia familiare combinata	123		

Aranesp®

darbepoetin alfa

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preimpegnata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni siringa preimpegnata contiene 10 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml); 15 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml); 20 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml); 30 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml); 40 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml); 50 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml); 60 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml); 80 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml); 100 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml); 130 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml); 150 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml); 300 microgrammi di darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml); 500 microgrammi di darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml). Darbepoetin alfa prodotta con tecniche di ingegneria genetica in cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile (iniettabile) in siringa preimpegnata. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento dell'anemia associata all'insufficienza renale cronica in adulti e in pazienti pediatrici. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento con Aranesp deve essere iniziato da un medico con esperienza nelle indicazioni sopramenzionate. Aranesp viene fornito pronto all'uso in siringhe preimpegnate. Le istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nel paragrafo 6.6. **Trattamento dell'anemia in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica** Aranesp può essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa. L'uso sottocutaneo è preferibile nei pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare la puntura delle vene periferiche. Scopo della terapia è aumentare l'emoglobina al di sopra di 11 g/dl (6,8 mmol/l). L'esatta concentrazione emoglobinica da raggiungere al di sopra di 11 g/dl (6,8 mmol/l) dovrà essere stabilita per il singolo paziente. Devono essere evitati aumenti di emoglobina superiori a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di quattro settimane o livelli di emoglobina superiori a 14 g/dl (8,7 mmol/l). Gli studi clinici hanno dimostrato che la risposta dei singoli pazienti è variabile. Dovrebbero comunque essere seguite inizialmente, sia negli adulti che nei pazienti pediatrici, le raccomandazioni qui di seguito riportate, che poi potranno essere adattate in base alle necessità cliniche. Il trattamento con Aranesp si articola in due fasi - una fase di correzione e una fase di mantenimento. Le istruzioni vengono fornite separatamente per pazienti adulti e pediatrici. Non vi sono dati per quanto riguarda il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno. **Pazienti adulti con insufficienza renale cronica Fase di Correzione** La dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in quattro settimane, la dose deve essere ridotta del 25-50%, in base alla rapidità di incremento. Se l'emoglobina supera i 14 g/dl (8,7 mmol/l), la terapia deve essere sospesa, finché essa non scende al di sotto di 13 g/dl (8,1 mmol/l); il trattamento deve poi essere iniziato nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere controllata periodicamente. **Fase di Mantenimento** Durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Aranesp una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Aranesp può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane. Il dosaggio deve essere titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo. L'esatta concentrazione di emoglobina da raggiungere al di sopra di 11 g/dl (6,8 mmol/l) dovrà essere stabilita per il singolo paziente. Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa. Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si deve ridurre la dose di circa il 25%, a seconda del tasso di incremento dell'emoglobina. Se l'emoglobina supera i 14 g/dl (8,7 mmol/l), la terapia deve essere sospesa, finché essa non scende al di sotto di 13 g/dl (8,1 mmol/l); il trattamento deve poi essere iniziato nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane. Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato. Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti adulti che ricevono r-HuEPO, una o tre volte alla settimana possono passare a una somministrazione di Aranesp alla settimana oppure ogni due settimane. La dose settimanale iniziale di Aranesp (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 200 la dose settimanale totale di r-HuEPO (U/settimana). La dose iniziale di Aranesp da somministrare ogni due settimane (µg per due settimane) può essere calcolata dividendo per 200 la dose totale di r-HuEPO somministrata nel corso di un periodo di due settimane. **Data la variabilità individuale, si prevede di dover modificare la dose fino a definire la dose terapeutica ottimale per il singolo paziente.** Quando si sostituisce r-HuEPO con Aranesp, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e dovrebbe essere utilizzata la stessa via di somministrazione. **Pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica Fase di Correzione** Per pazienti ≥ 11 anni di età, la dose iniziale per somministrazione sottocutanea o endovenosa è 0,45 µg/kg di peso corporeo, come iniezione singola una volta alla settimana. In alternativa, ai pazienti non dializzati, può essere somministrata una dose iniziale di 0,75 µg/kg come singola iniezione sottocutanea una volta ogni due settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è inadeguato (meno di 1 g/dl (0,6 mmol/l) in quattro settimane), la dose deve essere aumentata del 25% circa. Gli incrementi di dose non devono essere effettuati più di una volta ogni 4 settimane. Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) in quattro settimane, la dose deve essere ridotta del 25-50%, in base alla rapidità di incremento. Se l'emoglobina supera i 14 g/dl (8,7 mmol/l), la terapia deve essere sospesa, finché essa non scende al di sotto di 13 g/dl (8,1 mmol/l); il trattamento deve poi essere iniziato nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. L'emoglobina deve essere misurata ogni una o due settimane fino a che non si sia stabilizzata. Successivamente l'emoglobina può essere controllata periodicamente. **Nessuna linea guida è disponibile per quanto riguarda la correzione dell'emoglobina in pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 10 anni.** **Fase di Mantenimento** Per pazienti ≥ 11 anni di età, durante la fase di mantenimento, è possibile continuare la somministrazione di Aranesp come iniezione singola una volta alla settimana o una volta ogni due settimane. I pazienti sottoposti a dialisi che passano da una somministrazione di Aranesp una volta alla settimana ad una somministrazione ogni due settimane devono ricevere inizialmente una dose equivalente al doppio della dose settimanale precedente. Nei pazienti non dializzati, una volta che l'obiettivo della concentrazione emoglobinica viene raggiunto con una somministrazione ogni due settimane, Aranesp può essere somministrato con iniezione sottocutanea una volta al mese iniziando con una dose pari al doppio di quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane. Per i pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 18 anni, gli studi clinici in pazienti pediatrici hanno dimostrato che i pazienti che ricevevano r-HuEPO, due o tre volte alla settimana possono passare a una mono somministrazione settimanale di Aranesp, ed i pazienti che ricevevano r-HuEPO una volta alla settimana possono passare ad una somministrazione di Aranesp ogni due settimane. La dose pediatrica iniziale di Aranesp (µg/settimana) può essere calcolata dividendo per 240 la dose settimanale totale di r-HuEPO (U/settimana). **Data la variabilità individuale, si prevede di dover titolare per ogni singolo paziente la dose terapeutica ottimale.** Quando si sostituisce r-HuEPO con Aranesp, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane, e deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione. Il dosaggio deve essere

titolato secondo necessità, per mantenere la concentrazione di emoglobina stabilita come obiettivo. L'esatta concentrazione di emoglobina da raggiungere al di sopra di 11 g/dl (6,8 mmol/l) dovrà essere stabilita per il singolo paziente. Se è necessario un aggiustamento della dose per mantenere l'emoglobina al livello desiderato, si consiglia di modificare la dose del 25% circa. Se l'aumento dell'emoglobina è superiore a 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) in quattro settimane, si deve ridurre la dose di circa il 25%, a seconda del tasso di incremento dell'emoglobina. Se l'emoglobina supera i 14 g/dl (8,7 mmol/l), la terapia deve essere sospesa, finché essa non scende al di sotto di 13 g/dl (8,1 mmol/l); il trattamento deve poi essere iniziato nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. Dopo ogni aggiustamento della dose o dello schema posologico, l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane. Le variazioni di dose nella fase di mantenimento non devono essere fatte più frequentemente di una volta ogni due settimane. Quando viene cambiata la via di somministrazione, deve essere usata la stessa dose e l'emoglobina deve essere controllata ogni una o due settimane per adattare la dose in modo tale da mantenere l'emoglobina al livello desiderato. **Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti affetti da tumore** Aranesp deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 11 g/dl (6,8 mmol/l)). La dose iniziale raccomandata è 500 µg (6,75 µg/kg), da somministrarsi una volta ogni tre settimane. Se la risposta clinica del paziente (fatica, risposta emoglobinica) è inadeguata dopo nove settimane, il proseguimento della terapia potrebbe non essere efficace. In alternativa, può essere somministrata una dose di 2,25 µg/kg di peso corporeo una volta alla settimana. La terapia con Aranesp deve essere interrotta approssimativamente 4 settimane dopo il termine del ciclo di chemioterapia. Il livello di emoglobina non deve superare 13 g/dl (8,1 mmol/l) (vedere paragrafo 5.1). Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% in modo da mantenere l'emoglobina a tale livello. Se necessario, si può effettuare un'ulteriore riduzione del dosaggio per far sì che il livello dell'emoglobina non superi i 13 g/dl. Se la risalita dell'emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,3 mmol/l) nell'arco di 4 settimane, si deve operare una riduzione del dosaggio tra il 25% e il 50%. **4.3 Controindicazioni** (ipersensibilità a darbepoetin alfa, a r-HuEPO o ad uno qualsiasi degli eccipienti. (ipertensione non controllata. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Generali Per garantire un'entropiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro. L'assenza di risposta alla terapia con Aranesp deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B₁₂ riducono l'efficacia degli agenti stimolanti l'eritropoiesi e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitosi, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PCRA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti eritropoietina. È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina in associazione alla terapia con proteine eritropoietiche ricombinate, inclusa darbepoetin alfa. È stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con darbepoetin alfa (vedere paragrafo 4.8). Una malattia epatica in fase attiva era criterio di esclusione in tutti gli studi con Aranesp, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poiché si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di Aranesp e di r-HuEPO, Aranesp deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche. Aranesp deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme o epilessia. L'uso improprio di Aranesp da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'emotocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita. Il cappuccio dell'ago della siringa preimpegnata contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche. **Pazienti con insufficienza renale cronica** Si consiglia una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%. La pressione arteriosa deve essere controllata in tutti i pazienti, particolarmente all'inizio della terapia con Aranesp. Ai pazienti deve essere ricordata l'importanza di seguire la terapia antipertensiva e le restrizioni dietetiche. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Aranesp (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con insufficienza renale cronica ed evidenza clinica di cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca congestizia, il livello di emoglobina da raggiungere deve essere stabilito caso per caso. In questi pazienti il livello massimo da raggiungere dovrebbe essere 12 g/dl, a meno che una sintomatologia severa (ad es. angina) non richieda altrimenti. I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Aranesp. In alcuni pazienti che ricevevano Aranesp sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l'opportunità di interrompere la somministrazione di Aranesp fino alla correzione di tale livello. Aranesp deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da epilessia. Episodi convulsivi sono stati riportati in pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia con Aranesp. **Pazienti affetti da tumore** **Effetto sulla progressione tumorale** Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c'è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di tumore. Nell'ambito di due studi clinici controllati, nei quali le epoetine sono state somministrate a pazienti affetti da diversi tipi di tumore, compresi tumori testa e collo e tumori della mammella, è emerso un inesplicito aumento del tasso di mortalità. In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 13 g/dl, l'aggiustamento della dose descritto nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** I risultati clinici ottenuti fino ad oggi non indicano alcuna interazione di Aranesp con altre sostanze. Peraltro, esiste la possibilità di un'interazione con farmaci che si legano in misura rilevante ai globuli rossi, come ciclosporina e tacrolimus. Se darbepoetin alfa viene somministrato in concomitanza con uno di questi farmaci, i livelli ematici di questi ultimi devono essere monitorati e la loro dose adattata in base all'incremento di emoglobina. **4.6 Gravidanza e allattamento** Per Aranesp non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Deve essere usata cautela nella prescrizione a donne in gravidanza. Poiché non ci sono dati clinici su donne che allattano, Aranesp non deve essere somministrato a donne che stanno allattando. Quando la terapia con Aranesp è assolutamente indicata, l'allattamento deve essere interrotto. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono stati osservati effetti di Aranesp sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** La sicurezza di Aranesp è stata valutata sulla base di una banca dati integrata di farmacovigilanza relativa a circa 1800 pazienti con insufficienza renale cronica che hanno ricevuto il farmaco per un periodo fino a 24 mesi e 1200 pazienti affetti da tumore che hanno ricevuto il farmaco per un periodo fino a 4 mesi. **Generali** Sono stati segnalati rari casi di reazioni allergiche potenzialmente gravi che includevano dispnea, rash cutaneo e orticaria associati a darbepoetin alfa. **Pazienti con insufficienza renale cronica** I dati presentati da studi clinici controllati comprendevano 1578 pazienti che hanno ricevuto Aranesp e 591 pazienti che hanno ricevuto r-HuEPO. La percentuale complessiva di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi era il 2% per Aranesp e il 4% per r-HuEPO. Gli effetti indesiderati attribuibili alla terapia con Aranesp comprendono ipertensione e trombosi dell'accesso vascolare. Nella banca dati integrata di farmacovigilanza, nessuno di questi eventi era correlato al livello di emoglobina (<12 verso >12 g/dl) o al tasso di incremento dell'emoglobina (<1, da 1 a <2, da 2 a <3 e >3 g/dl di emoglobina per un periodo di 4 settimane). Negli studi in cui Aranesp veniva somministrato per via sottocutanea il dolore nel sito di iniezione è stato considerato attribuibile al trattamento. Ciò è stato riscontrato più di frequente che con r-HuEPO. Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio e si verificò

cava prevalentemente dopo la prima iniezione. L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Aranesp negli studi clinici controllati è la seguente:

Apparato	Incidenza	Reazione Avversa
Sistema nervoso centrale/ Sistema nervoso periferico	Comune (>1%, <10%)	Cefalea
Apparato cardiovascolare	Comune (>1%, <10%)	Iperensione
Disordini vascolari	Comune (>1%, <10%)	Trombosi dell'accesso vascolare
Sete di applicazione	Comune (>1%, <10%)	Dolore a livello del sito di iniezione

Casi molto rari di episodi convulsivi sono stati riportati in pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia con Aranesp. In casi isolati, è stata riportata epistassi pura della serie rossa (PRCA) da anticorpi neutralizzanti anti eritropoietina associata alla terapia con Aranesp. Nel caso venga fatta diagnosi di PRCA, la terapia con Aranesp deve essere interrotta ed i pazienti non devono essere avviati al trattamento con un'altra proteina eritropoietica ricombinante. Tutti gli altri eventi avversi correlati al trattamento sono stati osservati nell'1% o meno (non comuni o rari); la maggior parte era di gravità da lieve a moderata ed era compatibile con le comorbidità attese in tale popolazione di pazienti. **Pazienti affetti da tumore** Negli studi clinici con somministrazione sottocutanea di Aranesp, l'incidenza di ipertensione e di eventi cardiovascolari era comparabile nei pazienti affetti da tumore che ricevevano placebo, r-HuEPO o Aranesp. Inoltre, questi eventi avversi non erano associati né alla concentrazione di emoglobina (<13 verso >13 g/dl) né al rapido aumento dell'emoglobina (>2 g/dl in 4 settimane). Gli studi clinici hanno mostrato una frequenza superiore di eventi trombotici tra gli trombosi venose profonde ed embolie polmonari nei pazienti affetti da tumore che ricevevano Aranesp rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. In generale, gli eventi avversi riportati negli studi clinici con Aranesp in pazienti affetti da tumore che ricevevano chemioterapia concomitante erano compatibili con la malattia di base e con il trattamento chemioterapico. L'incidenza degli effetti indesiderati considerati correlati al trattamento con Aranesp negli studi clinici controllati è la seguente:

Apparato	Incidenza	Reazione Avversa
Apparato muscolo-scheletrico	Comune (>1%, <10%)	Artalgia
Organismo in generale	Comune (>1%, <10%)	Edema periferico
Sete di applicazione	Comune (>1%, <10%)	Dolore a livello del sito di iniezione
Disordini vascolari	Comune (>1%, <10%)	Eventi trombotici

Il dolore nel sito di iniezione era l'evento avverso considerato correlato al trattamento con Aranesp riportato più di frequente (< 5%). Il fastidio a livello del sito di iniezione era generalmente lieve e transitorio. **4.9 Sovradosaggio** Il margine terapeutico di Aranesp è molto ampio. Non sono stati osservati sintomi da sovradosaggio anche a livelli sierici molto elevati. In caso di polichitemia, Aranesp deve essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Se clinicamente indicato, può essere praticato un salasso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Gruppo farmacoterapico: Antianemici, Codice ATC: B03AA02. L'eritropoietina umana, un ormone glicoproteico endogeno, è il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso l'interazione specifica con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. La produzione di eritropoietina avviene principalmente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tissutale. La produzione di eritropoietina endogena è ridotta nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore che ricevono chemioterapia, l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina e una ridotta risposta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena sono fattori che contribuiscono entrambi significativamente all'anemia. Darbepoetin alfa stimola l'eritropoiesi con lo stesso meccanismo dell'ormone endogeno. Darbepoetin alfa ha cinque catene di carboidrati legate all'estremità N-terminale, mentre l'ormone endogeno e le eritropoietine umane ricombinanti (r-HuEPO) ne hanno tre. I residui glicolitici addizionali non sono distinguibili a livello molecolare da quelli presenti sull'ormone endogeno. A causa del maggiore contenuto di carboidrati, darbepoetin alfa ha un'emivita terminale più lunga rispetto a r-HuEPO e quindi una maggiore attività in vivo. Nonostante queste modifiche molecolari, darbepoetin alfa mantiene un'elevatissima specificità per il recettore dell'eritropoietina. **Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia** In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 314 pazienti affetti da tumore polmonare e sottoposti a chemioterapia a base di platino, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni ($p < 0,001$). Studi clinici hanno dimostrato che darbepoetin alfa ha efficacia simile quando somministrato con una singola iniezione una volta ogni 3 settimane, una volta ogni due settimane e settimanalmente senza necessità di aumentare la dose totale. La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione della terapia con Aranesp una volta ogni 3 settimane nel ridurre la necessità di trasfusioni, in pazienti sottoposti a chemioterapia, è stata validata in uno studio internazionale randomizzato, in doppio cieco. Questo studio è stato condotto in 705 pazienti anemici con neoplasie non mieloidi e sottoposti a diversi cicli di chemioterapia. I pazienti venivano randomizzati a ricevere Aranesp a dosi di 500 µg una volta ogni 3 settimane o a dosi di 2,25 µg/kg una volta alla settimana. In entrambi i gruppi, la dose veniva ridotta del 40% rispetto al dosaggio precedente (es. per la prima riduzione di dose, questa veniva ridotta a 300 µg nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, ed a 1,35 µg/kg nel gruppo trattato una volta alla settimana), nel caso di un aumento dell'emoglobina di più di 1 g/dl in 14 giorni. Nel gruppo trattato una volta ogni 3 settimane, il 72% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Nel gruppo trattato una volta alla settimana, il 75% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose. Questo studio dimostra che la somministrazione di 500 µg ogni 3 settimane è paragonabile alla somministrazione una volta alla settimana, per quanto riguarda l'incidenza di pazienti che richiedono almeno una trasfusione nel periodo compreso tra la 5ª settimana e la fine del trattamento. In uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco con controllo placebo condotto su 344 pazienti anemici affetti da neoplasie infiltrative e sottoposti a chemioterapia, è stata riscontrata una riduzione significativa della necessità di trasfusioni e un miglioramento della risposta emoglobinica ($p < 0,001$). È stato inoltre osservato un miglioramento nell'affaticamento, misurato con la scala Functional Assessment of Cancer Therapy - fatigue (FACT - fatigue). Le epetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Non vi sono informazioni sufficienti per stabilire se l'impiego di epetine possa avere un effetto sfavorevole sul tempo alla progressione del tumore o sulla sopravvivenza libera da progressione. Due studi hanno valutato l'effetto dell'epetine sulla sopravvivenza e/o sulla progressione del tumore in pazienti portati a target più elevati di emoglobina. In uno studio randomizzato, controllato con placebo, si è utilizzata epetina alfa su 939 pazienti con tumore della mammella metastatico, per cercare di mantenere livelli di emoglobina compresi tra 12 e 14 g/dl. Dopo quattro mesi, la mortalità attribuita alla progressione della malattia era più elevata (8% vs. 3%) nelle donne che ricevevano epetina alfa. La mortalità totale era significativamente superiore nel braccio con epetina alfa. In un altro studio controllato con placebo, si è utilizzata epetina beta su 351 pazienti con tumore testa e collo, per mantenere il livello di emoglobina a 14 g/dl nelle donne e a 15 g/dl negli uomini. La sopravvivenza in assenza di progressione locoregionale è stata significativamente più breve nei pazienti che ricevevano epetina beta. I risultati di questo studio sono stati influenzati dai fattori di confondimento quali lo sbilanciamento tra i gruppi di trattamento, in particolare riguardo alla localizzazione del tumore, alla condizione di tumore e all'eterogeneità della popolazione studiata. Inoltre, numerosi altri studi hanno evidenziato una tendenza al miglioramento della sopravvivenza, suggerendo che epetina non ha alcun effetto negativo sulla progressione del tumore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Dato il maggiore contenuto di carboidrati, il livello di darbepoetin alfa in circolo si mantiene al di sopra della concentrazione minima stimolante l'eritropoiesi più a lungo della dose molar equivalente di r-HuEPO, permettendo una somministrazione meno frequente di darbepoetin alfa per ottenere la stessa risposta biologica. **Pazienti con insufficienza renale cronica** La farmacocinetica di darbepoetin alfa è stata studiata in clinica in pazienti con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea. L'emivita terminale di darbepoetin alfa è di 21 ore (DS 7,5) se somministrata per via endovenosa. La clearance di darbepoetin alfa è 1,9 ml/ora/kg (DS 0,56) e il volume di distribuzione allo steady state (V_d) è circa uguale al volume plasmatico (50 ml/kg). La biodisponibilità è del 37% per somministrazione sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea mensile di darbepoetin alfa, a dosi da 0,6 a 2,1 µg/kg, l'emivita terminale è stata di 73 ore (DS 24). La cinetica di assorbimento sottocutanea determina un'emivita terminale di darbepoetin alfa più lunga quando somministrata per via sottocutanea rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Negli studi clinici, è stato osservato un accumulo minimo con entrambe le vie di somministrazione. Gli studi preclinici hanno dimostrato che la clearance renale è minima (massimo 2% della clearance totale), e non influisce sull'emivita sierica. I dati di 809 pazienti trattati con Aranesp nell'ambito degli studi clinici europei

sono stati analizzati per definire la dose richiesta per mantenere l'emoglobina; non è stata osservata alcuna differenza tra la dose media settimanale somministrata per via endovenosa o per via sottocutanea. La valutazione dei dati farmacocinetici di darbepoetin alfa in pazienti pediatrici (3-16 anni), con insufficienza renale cronica sia in dialisi sia non in dialisi, ha determinato il profilo farmacocinetico per periodi di campionamento fino ad una settimana (168 ore) dopo singola dose sottocute o endovena. Rispetto ai dati farmacocinetici nell'adulto, con insufficienza renale cronica, valutati sullo stesso arco di tempo, il profilo farmacocinetico di darbepoetin alfa è risultato simile nei pazienti pediatrici. Dopo somministrazione endovenosa, si è osservata una differenza di circa il 25% tra pazienti pediatrici ed adulti per l'area sotto la curva da 0 a infinito (AUC_{0-∞}); tuttavia questa differenza è risultata essere inferiore al doppio del range di AUC_{0-∞} osservato nei pazienti pediatrici. L'AUC_{0-∞} (cc) dopo somministrazione sottocutanea era simile in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica. Anche l'emivita era simile in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica sia dopo somministrazione endovenosa che sottocutanea. **Pazienti affetti da tumore e sottoposti a chemioterapia** Dopo somministrazione sottocutanea di 2,25 µg/kg a pazienti adulti affetti da tumore, una concentrazione di picco medio di 10,6 ng/ml (DS 5,9) di darbepoetin alfa è stata raggiunta dopo un tempo medio di 91 ore (DS 19,7). Questi valori erano in accordo con una farmacocinetica lineare in relazione alla dose in un ampio intervallo di dosi (da 0,5 a 8 µg/kg settimanali e da 3 a 9 µg/kg ogni due settimane). I parametri farmacocinetici non hanno subito variazioni dopo somministrazioni multiple per 12 settimane (somministrazione settimanale o ogni 2 settimane). Si è riscontrato un previsto aumento moderato (<2 volte) nella concentrazione sierica al raggiungimento dello steady state, ma nessun accumulo inatteso in seguito a somministrazioni ripetute. Uno studio di farmacocinetica, condotto in pazienti con anemia indotta da chemioterapia trattati con 6,75 µg/kg di darbepoetin alfa somministrato per via sottocutanea ogni 3 settimane in combinazione con la chemioterapia, ha reso possibile la completa caratterizzazione dell'emivita terminale. In questo studio, l'emivita terminale media (SD) era di 74 (DS 27) ore. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** In tutti gli studi su ratti e cani Aranesp ha determinato un aumento di emoglobina, ematocrito, conte dei globuli rossi e reticolociti, che corrisponde agli effetti farmacologici attesi. Gli eventi avversi verificati a dosi molto elevate sono stati tutti considerati imputabili ad un effetto farmacologico esagerato (diminuita perfusione testabile dovuta ad un'aumentata viscosità del sangue). Questi eventi includevano mielofibrosi, ipertrofia splenica e anche un allungamento del complesso QRS all'elettrocardiogramma nei cani, ma non è stata osservata anemia né alcun effetto sull'intervento QT. Aranesp non ha mostrato alcun potenziale genotossico né ha avuto effetto sulla proliferazione in vitro o in vivo di cellule non ematologiche. In studi di tossicità cronica nessuna risposta oncogenica o mitogena inattesa è stata osservata in qualsiasi tipo di tessuto. Il potenziale carcinogenico di darbepoetin alfa non è stato valutato negli studi a lungo termine condotti sugli animali. In studi condotti su ratti e conigli non sono state osservate prove di rilevanza clinica di effetti nocivi sulla grandezza, lo sviluppo embrionale fetale, il parto o lo sviluppo post-natale. Il passaggio transplacentare era minimo. Non è stata osservata alcuna alterazione della fertilità. **6. INFORMAZIONI FARMACOTECNICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Sodio fosfato monobasico, Sodio fosfato dibasico, Sodio cloruro, Polisorbato 80, Acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di incompatibilità, Aranesp non deve essere miscelato o essere somministrato per infusione con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità 2 anni. 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per protezione dalla luce. Per uso ambulatoriale, Aranesp può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per una sola volta e per un periodo massimo di sette giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero ed ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere usata entro 7 giorni oppure smaltita. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 10 µg in 0,4 ml (25 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 15 µg in 0,375 ml (40 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 20 µg in 0,5 ml (40 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 30 µg in 0,3 ml (100 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 40 µg in 0,4 ml (100 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 50 µg in 0,5 ml (100 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 60 µg in 0,3 ml (200 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 80 µg in 0,4 ml (200 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 100 µg in 0,5 ml (200 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 130 µg in 0,65 ml (200 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 150 µg in 0,3 ml (500 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 300 µg in 0,6 ml (500 µg/ml); confezione contenente una o quattro siringhe preimpiegate di Aranesp soluzione iniettabile 500 µg in 1 ml (500 µg/ml). Le siringhe possono essere confezionate con bilater (confezioni da 1 e 4 siringhe) o senza bilater (solo confezioni da 1 siringa). Le siringhe sono di vetro di tipo I con agghi calibro 27 in acciaio inossidabile. Il cappuccio dell'ago della siringa preimpiegata contiene gomma nitrilica secca (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Aranesp è un prodotto sterile ma non conforme conservato. Non somministrare più di una dose per siringa. Qualsiasi quantità di farmaco rimasta nella siringa preimpiegata deve essere eliminata. Prima di somministrare la soluzione di Aranesp deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si devono iniettare solo soluzioni incolore, limpide e leggermente opalescenti. Non agitare. Permettere alla siringa preimpiegata di raggiungere la temperatura ambiente prima di utilizzare la soluzione. Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione. Il medicinale non iniettabile e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Amgen Europe B.V., Minnerun 7061, NL-4817 ZX Breda - Paesi Bassi. **NUMERO(D) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Aranesp soluzione iniettabile 10 µg in 0,4 ml (25 µg/ml): EU/1/01/185/001 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/002 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/003 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 15 µg in 0,375 ml (40 µg/ml): EU/1/01/185/003 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/004 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/004 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 20 µg in 0,5 ml (40 µg/ml): EU/1/01/185/005 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/006 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/005 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 30 µg in 0,3 ml (100 µg/ml): EU/1/01/185/007 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/008 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/008 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 40 µg in 0,4 ml (100 µg/ml): EU/1/01/185/009 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/010 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/009 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 50 µg in 0,5 ml (100 µg/ml): EU/1/01/185/011 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/012 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/012 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 60 µg in 0,3 ml (200 µg/ml): EU/1/01/185/013 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/014 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/013 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 80 µg in 0,4 ml (200 µg/ml): EU/1/01/185/015 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/016 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/016 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 100 µg in 0,5 ml (200 µg/ml): EU/1/01/185/017 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/018 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/017 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 130 µg in 0,65 ml (200 µg/ml): EU/1/01/185/019 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/020 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/019 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 150 µg in 0,3 ml (500 µg/ml): EU/1/01/185/021 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/022 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/021 1 pezzo senza blister. Aranesp soluzione iniettabile 300 µg in 0,6 ml (500 µg/ml): EU/1/01/185/023 1 pezzo con blister - EU/1/01/185/024 4 pezzi con blister - EU/1/01/185/023 1 pezzo senza blister. **8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2001. Data dell'ultimo rinnovo: 19 Maggio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 30 Agosto 2007

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Numero di identificazione nazionale. Aranesp 10 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691017E; Aranesp 15 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691031E; Aranesp 20 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691066E; Aranesp 30 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691070E; Aranesp 40 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691094E; Aranesp 50 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691118E; Aranesp 60 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691132E; Aranesp 80 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691157E; Aranesp 100 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691171E; Aranesp 150 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691195E; Aranesp 300 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691219E; Aranesp 500 microgrammi 1 siringa preimpiegata: AC n. 035691310E.