

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

ARANESP 20 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tek kullanımlık kullanıma hazır dolu enjektör, 0.5 mililitrede 20 mikrogram darbepoetin alfa içerir (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa Chinese Hamster Ovary Cells (CHO-K1)'da gen teknolojisiyle üretilmiştir.

Yardımcı madde: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti
ARANESP berrak, renksiz ya da hafif opalesan bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- ARANESP antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili renal anemi tedavisi,
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi
- Hb düzeyi ≤ 10 g/dl olan ve myelodisplastik sendromların (MDS) alt grubu olan RA (refrakter anemi), RARS (refrakter anemi ringed-halkalı sideroblastlarla giden) ve RCMD (refrakter sitopeni multilineage-birden fazla seride displazi ile giden) ve tedaviden önceki bazal eritropoietin (EPO) düzeyi ≤ 500 MU/ml ve kemik iliğinde blast sayısı $< 5\%$ olan hastalarda Eritropoiezis Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.
- Bu ajanların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 11-12 g/dl'dir. Hedef Hb düzeyi 12g/dl üzerine çıkarılmamalıdır. ESA ajanlar Hb düzeyi 12 g/dl olduğunda kesilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ARANESP tedavisi, yukarıda verilmiş olan kullanım alanında deneyimi olan hekimler tarafından başlatılmalıdır.

ARANESP, kullanıma hazır dolu enjektörde kullanılmaya hazır şekilde sunulmuştur. Kullanım, hazırlama ve atılıma ilişkin bilgiler bölüm 6.6'da verilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda semptomatik anemi tedavisi

Anemi semptom ve sekelleri, yaş, cinsiyet ve hastalığın genel etkisiyle değişiklik gösterebilir; hekimin herbir hastanın klinik gidişatı ve koşulunu değerlendirmesi gereklidir. ARANESP, hemoglobini 12 g/dl'den daha fazla olmamak üzere yükseltmek için subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır. Periferik venlerin delinmesinden kaçınmak için hemodiyaliz almayan hastalarda subkutan yol tercih edilir.

Hasta bazındaki değişkenliğe bağlı olarak, münferit olarak bir hastada arzu edilen hemoglobin düzeyinin üstünde ya da altında bireysel hemoglobin değerleri gözlenebilir. Hemoglobin değişkenliği, 11-12 g/dl olan hedef hemoglobin aralığı gözönüne alınarak doz düzenlemeleri yoluyla karşılanmalıdır. 12 g/dl üzeri kalıcı hemoglobin düzeylerinden kaçınılmalıdır; 12 g/dl üzeri hemoglobin düzeyleri gözlendiğinde uygun doz ayarlamaları için kılavuz aşağıda tarif edilmiştir. Dört haftalık bir dönemde 2 g/dl'den fazla hemoglobin yükselmesinden kaçınılmalıdır. Eğer böyle bir durum olursa önerildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

ARANESP ile tedavi iki basamağa ayrılmıştır - düzeltme ve idame fazı.

Yetişkin KBY hastaları

Düzeltilme fazı

Başlangıç dozu subkutan veya intravenöz uygulamada, haftada bir kez tek enjeksiyon olarak, 0.45 µg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak diyaliz uygulanmayan hastalarda iki haftada tek doz 0.75 µg/kg başlangıç dozu subkutan olarak uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yetersizse (dört haftada 1g/dl'den azsa) doz yaklaşık olarak %25 oranında arttırılır. Doz artışı dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2.0 g/dl'den fazlaysa, artış hızına bağlı olarak doz yaklaşık olarak %25 oranında azaltılır. ESA ajanlar Hb düzeyi 12 g/dl'yi geçtiğinde kesilmelidir. Hemoglobinin düzeyi azalmaya başladığında, tedaviye, bir önceki dozun yaklaşık % 25 altındaki bir dozla yeniden başlanmalıdır.

Hemoglobin düzeyleri, stabil hale gelinceye kadar her bir veya iki haftada bir ölçülmelidir. Daha sonra hemoglobin daha uzun aralıklarla ölçülebilir.

İdame fazı

İdame fazında ARANESP haftada tek doz ya da iki haftada tek doz olarak uygulanmaya devam edilebilir. Haftada tek dozdan iki haftada tek doz ARANESP'e geçen diyaliz hastaları ilk etapta daha önceki haftada tek dozluk dozun iki katına eşit bir doz almalıdırlar. Diyaliz uygulanmayan hastalarda iki haftada tek dozla hedef hemoglobin düzeyine ulaşıldıktan sonra ilk doz olarak ARANESP önceki dozun iki katı olarak ayda tek doz subkutan olarak uygulanabilir.

Dozaj hedef hemoglobin düzeyini korumak üzere gerektiğince titre edilir.

Eğer hemoglobini istenen seviyede tutmak için doz ayarlaması yapmak gerekirse, dozun yaklaşık %25'i oranında ayarlama yapılması önerilir.

Dört haftada hemoglobin artışı 2 g/dl'den fazla ise artış hızına bağlı olarak dozu yaklaşık % 25 oranında azaltınız. Eğer hemoglobin 12 g/dl'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer Hb artmaya devam ederse doz yaklaşık olarak % 25 oranında azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin tekrar düşmeye başlayıncaya kadar doz kesilmeli ve bu noktada bir önceki dozun % 25 altında bir dozla tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Hastalar, anemi semptomlarını yeterli derecede kontrol altına almayı sağlayacak en düşük onaylı ARANESP dozunun kullanıldığını garanti etmek üzere yakından izlenmelidir.

Her doz ya da şema ayarlamasından sonra hemoglobin bir veya iki haftada bir izlenmelidir. Tedavinin idame fazındaki doz değişiklikleri iki haftada birden daha sık yapılmamalıdır.

Uygulama yolu değiştirildiği zaman aynı doz kullanılmalı ve hemoglobin düzeyi her bir veya iki haftada bir izlenerek, hemoglobini istenen düzeyde tutmak için uygun doz ayarlamaları yapılabilir.

Klinik çalışmalar, haftada bir, iki ya da üç kez rekombinant insan eritropoietini (r-HuEPO) alan hastaların haftada ya da iki haftada bir kez ARANESP'e geçebileceklerini göstermiştir. ARANESP'in haftada tek başlangıç dozu ($\mu\text{g}/\text{hafta}$), r-HuEPO (IU/hafta)'nin toplam haftalık dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. ARANESP'in iki haftada tek başlangıç dozu ($\mu\text{g}/\text{iki hafta}$) r-HuEPO'nun iki haftalık dönemi boyunca uygulanan toplam dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. Bireysel değişkenlikten dolayı, optimal terapötik doza titrasyon her hasta için yapılmalıdır. ARANESP, r-HuEPO ile değiştirildiğinde, hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir ve aynı uygulama yolu kullanılmalıdır.

11 yaş ve üzerindeki pediyatrik KBY hastaları

Düzeltilme fazı

11 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için başlangıç dozu, subkütan veya intravenöz olarak haftada bir kez tek doz uygulanan $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak, diyaliz almayan hastalarda, $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık bir başlangıç dozu her iki haftada bir kere tek doz olarak subkütan yoldan uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yeterli değilse (dört haftada $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$)'den azsa), doz yaklaşık olarak 25% oranında artırılır. Doz artışları, her dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört hafta içerisinde $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$)'den daha fazla olursa, artışın oranına bağlı olarak doz yaklaşık 25% oranında azaltılır. Eğer hemoglobin $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$)'yi geçerse, bir doz ayarlaması düşünülmelidir. Hemoglobin artmaya devam edecek olursa, doz yaklaşık olarak 25% oranında azaltılmalıdır. Dozun azaltılmasından sonra eğer hemoglobin artmaya devam ederse, dozlama-bir önceki dozun yaklaşık olarak 25% altındaki bir dozla tedaviye yeniden başlayacak şekilde- hemoglobin azalmaya başlayana kadar geçici bir süre durdurulmalıdır.

Hemoglobin stabil hale gelene kadar her bir veya iki haftada bir kere ölçülmelidir. Sonrasında hemoglobin daha uzun aralıklarla ölçülebilir.

1-10 yaş arasındaki çocuklar için hemoglobinin düzeltilmesi konusunda herhangi bir kılavuz mevcut değildir.

İdame fazı

11 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için idame fazında Aranesp haftada bir veya her iki haftada bir kere tek enjeksiyon olarak uygulanmaya devam edilebilir. Haftada bir Aranesp uygulamasından, her diğer haftalarda bir kez Aranesp uygulamasına geçen diyaliz hastaları, başlangıç dozu olarak daha önceki, haftada bir kerelik dozun iki katına eşit bir doz almalıdırlar. Diyaliz almayan hastalarda, hedeflenen hemoglobin düzeyi iki haftada bir yapılan dozlama ile bir kez elde edilecek olursa, Aranesp, başlangıç dozu olarak, daha önce

her iki haftada bir kere uygulanan dozun iki katına eşit olacak şekilde subkütan yoldan ayda bir kere uygulanabilir.

1-18 yaş arasındaki pediatrik hastalar için, klinik veriler haftada iki veya üç kere r-HuEPO alan hastaların haftada bir kere, haftada bir kere r-HuEPO alan hastaların her diğer haftada bir kere Aranesp kullanımına geçebileceğini göstermiştir. Aranesp'in haftalık pediatrik başlangıç dozu ($\mu\text{g}/\text{hafta}$), r-HuEPO'nun haftalık toplam dozunun (IU/hafta) 240'a bölünmesi ile hesaplanabilir. Her diğer hafta için Aranesp'in başlangıç dozu ($\mu\text{g}/\text{her diğer hafta}$), r-HuEPO'nun, iki haftalık bir period üzerinden uygulanan toplam kümülatif dozunun (IU/hafta) 240'a bölünmesi ile hesaplanabilir. Bireysel değişkenlik nedeniyle, her hasta için optimal teraötik doz ayarlaması beklenmektedir. r-HuEPO için Aranesp süstütüsyonu yapıldığında hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir ve aynı uygulama yolu kullanılmalıdır.

Hedef hemoglobin sağlamak için, gerekli olduğunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Eğer hemoglobinin istenen düzeyde kalmasını sağlamak için bir doz ayarlaması gerekiyorsa, dozun yaklaşık olarak 25% oranında ayarlanması önerilmektedir.

Eğer hemoglobindeki artış dört hafta içerisinde 2 g/dl (1.25 mmol/l)'den daha fazla olursa, artışın oranına bağlı olarak doz yaklaşık 25% oranında azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dl (7.5 mmol/l)'yi geçerse, bir doz ayarlaması düşünülmelidir. Hemoglobin artmaya devam edecek olursa, doz yaklaşık olarak 25% oranında azaltılmalıdır. Dozun azaltılmasından sonra eğer hemoglobin artmaya devam ederse, dozlama-bir önceki dozun yaklaşık olarak 25% altındaki bir dozla tedaviye yeniden başlayacak şekilde- hemoglobin azalmaya başlayana kadar geçici bir süre durdurulmalıdır.

Hastalar, anemi semptomlarını kontrol altına almaya yetecek onaylı en düşük Aranesp dozunun uygulanmasını sağlamak için yakından izlenmelidir.

Herhangi bir doz veya çizelge ayarlamasından sonra hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir. İdame fazında yapılan doz değişiklikleri, her iki haftadan daha sık yapılmamalıdır.

Uygulama yolu değiştirildiğinde aynı doz kullanılmalıdır ve hemoglobinin istenen düzeyde kalmasını sağlayacak uygun doz ayarlamalarının yapılabilmesi için hemoglobin düzeyi her bir veya iki haftada bir kere izlenmelidir.

Myelodisplastik sendromdaki (MDS) anemi tedavisinde

Aranesp'in klinik çalışma verileri yapılan tek kollu (single-arm) çalışmalarla sınırlıdır (bakınız bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). Aranesp, anemisi olan ve orta-1 MDS riski düşük olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar için 150 μg QW dozunda çalışılmıştır.

Uygulama şekli:

Subkutan ya da intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Aktif karaciğer hastalığı tüm ARANESP çalışmalarında bir dışlanma kriteri olduğundan karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda elde edilen bilgi bulunmamaktadır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik KBY hastaları

11 yaşından küçük pediyatrik KBY hastalarında ARANESP'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

ARANESP'in KBY hastalarındaki klinik çalışmalarındaki 1801 hastadan % 44'ü 65 yaş ve üzerinde iken, % 17'si 75 yaş ve üzerindedir. ARANESP ile birlikte kemoterapi alan 873 kanser hastasındaki klinik çalışmalarda hastaların % 45'i 65 yaş ve üzerinde iken % 14'ü 75 yaş ve üzerindedir. Yaşlı ve genç hastalar arasında genel etkililik ve güvenilirlik farkı saptanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Darbepoetin alfaya, r-HuEPO'ya veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık olanlarda,

Yeterince kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olanlarda,

Kanser, kansere bağlı anemilerde ve kemoterapiye bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ların kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoietin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Eritropoezis stimüle edici ajanların (ESA) izlenebilirliğini arttırmak amacıyla, uygulanan ESA'nın ticari adı hasta dosyasında açık bir şekilde kaydedilmelidir (veya belirtilmelidir).

Kan basıncı özellikle ARANESP tedavisinin başlangıcında olmak üzere tüm hastalarda izlenmelidir. Hastalar, antihipertansif ilaçlara ve diyet kısıtlamalarına uymalarının önemi konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer uygun önlemlerin başlanmasıyla kan basıncını kontrol etmek zor oluyorsa, ARANESP dozunu azaltarak ya da keserek hemoglobin azaltılabilir (bakınız bölüm 4.2). Aranesp ile tedavi gören KBY hastalarında, hipertansif kriz, hipertansif ensefalopati ve nöbetleri de içeren şiddetli hipertansiyon vakaları gözlenmiştir.

Etkin bir eritropoezis sağlamak için, her hasta için tedaviden önce ve tedavi sırasında demir durumu değerlendirilmelidir ve bazen ilave demir tedavisi gerekebilir.

ARANESP tedavisine cevap alınmazsa, bunun nedenleri acilen araştırılmalıdır. Demir, folik asit veya B₁₂ eksikliği ESA'ların etkisini azaltır ve bu nedenle düzeltilmelidir. Birlikteki enfeksiyonlar, inflamatuvar veya travmatik olaylar, gizli kan kaybı, hemoliz, ciddi alüminyum toksisitesi, altta yatan hematolojik hastalıklar veya kemik iliği fibrozisi de eritropoetik cevabı bozabilir. Retikülosit sayımı değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Eğer yanıt

yetersizliğinin tipik nedenleri dışlanıyor ve retikülositopeni mevcut ise kemik iliği incelemesi düşünülmelidir. Eğer kemik iliği PRCA (saf alyuvar aplazisi) ile uyumlu ise anti-eritropoietin antikorları için test yapılmalıdır.

Nötralize edici anti-eritropoietin antikorlarının neden olduğu saf alyuvar aplazisi Aranesp de dahil olmak üzere ESA'lara bağlı olarak bildirilmiştir. Bu durum, belirgin bir şekilde, subkutan tedavi uygulanan KBY hastalarında bildirilmiştir. Bu antikorların, tüm eritropoetik proteinlerle çapraz-reaksiyona girdikleri gösterilmiştir ve eritropoietinlere nötralize edici antikorları olduğundan şüphe edilen veya olduğu teyid edilen hastalar Aranesp'e geçmemelidir (bakınız bölüm 4.8).

Hemoglobindeki çelişkili düşüş ve düşük retikülosit sayımının eşlik ettiği ciddi anemi gelişimi, epoetin ile tedavinin kesilmesi ve anti-eritropoietin antikor testi yapılmasını gerektirir. Interferon ve ribavirin ile tedavi gören Hepatit C'li hastalarda, epoetinlerin eşzamanlı kullanıldığı durumlarda vakalar rapor edilmiştir. Epoetinler, hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde onaylanmış değildir.

ARANESP'in bütün çalışmalarında aktif karaciğer hastalığı dışlanma kriteri olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalardan elde edilen hiçbir bilgi mevcut değildir. Karaciğer, darbepoetin alfa ve r-HuEPO'nun eliminasyonu için esas yol olarak düşünüldüğünden, ARANESP karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ARANESP aynı zamanda, orak hücreli anemisi olan hastalarda veya epilepsili hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Sağlıklı kişiler tarafından ARANESP'in yanlış kullanımı, kan hücrelerinin sayısında aşırı artışa neden olur. Bu da yaşamı tehdit eden kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına neden olabilir.

Kullanıma hazır dolu enjektörün iğne koruyucusu alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir.

Klinik çalışmalarda, ESA'lar 12 g/dl üzeri hemoglobin değerlerine neden olduklarında, ölüm riskinde, ciddi kardiyovasküler veya inmeyi de kapsayan serebrovasküler olaylar ve vasküler tromboz olaylarında artış gözlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonu, anemi semptomlarını kontrol edecek ve kan transfüzyonundan kaçınmayı gerektirecek düzeylerin üzerine çıkarıldığında, epoetin uygulamasına atfedilebilecek anlamlı yararlar gösterilmemiştir.

KBY hastalarında, idame hemoglobin konsantrasyonu bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonu üst limitini aşmamalıdır.

ARANESP, epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ARANESP alan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu, bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır. Klinik çalışmalarda,

12 g/dl (7.5 mmol/l) seviyesinden fazla bir hemoglobin hedeflenerek ESA'lar uygulandığında, ciddi kardiyovasküler veya inme gibi serebrovasküler olaylarda ve vasküler erişim trombozunda bir risk artışı gözlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalar, hemoglobin konsantrasyonu anemi belirtilerini kontrol etmek ve kan transfüzyonunu önlemek için gereken seviyenin ötesine arttırıldığında, epoetin alımına atfolunabilir belirgin yararlar sağlandığını göstermemiştir.

Ek demir tedavisi, serum ferritin değerleri 100 µg/l altında veya transferrin saturasyonu 20% altında olan tüm hastalar için önerilmektedir.

Serum potasyum düzeyi, ARANESP tedavisi sırasında düzenli olarak kontrol edilmelidir. Her ne kadar her hangi bir kayıp olmamışsa da ARANESP alan birkaç hastada potasyum artışı bildirilmiştir. Eğer potasyum seviyesinin artmış olduğu ya da yükseldiği gözlenirse, potasyum normal düzeye gelinceye kadar ARANESP kullanımına ara verilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Şu ana kadar elde edilen klinik sonuçlar, darbepoetin alfanın diğer bileşiklerle herhangi bir etkileşimini göstermemektedir. Bununla birlikte, siklosporin, takrolimus gibi kırmızı kan hücrelerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır. Eğer Aranesp bu ilaçlardan herhangi biriyle birlikte veriliyorsa, bu ilaçların kan düzeyleri kontrol edilmelidir ve hemoglobin artışına göre dozları ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik bir popülasyonda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/ Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ARANESP ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/föetal gelişmeler, doğum veya postnatal gelişmeler bakımından doğrudan zararlı etkiler göstermemiştir. Herhangi bir fertilite değişikliği saptanmamıştır.

ARANESP, gebelik sırasında, sadece ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riski mazur gösterdiği taktirde kullanılmalıdır ve gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

ARANESP'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü almakta olan çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da

ARANESP tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ARANESP tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme öncesi ve sırasında intravenöz olarak dozların (10 mcg/kg'a kadar haftada üç kez) hiçbirinde üreme performansı, fertilite ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Haftada 3 kez uygulanan 0.5 mcg/kg veya daha yüksek dozlarda implantasyon sonrası fetal kayıpta artış görülmüştür.

4.7. Araç ve makina kullanımını üzerindeki etkiler

Araç veya makina kullanımına ARANESP'in gözlenmiş herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profilinin özeti

Aranesp ile ilgili olarak tanımlanan advers reaksiyonlar hipertansiyon, inme, tromboembolik olaylar, konvülsiyonlar, alerjik reaksiyonlar, döküntü/eritem ve saf alyuvar aplazisidir (PRCA); bkz. Bölüm 4.4.

Aranesp'in subkütan enjeksiyonla uygulandığı çalışmalarda enjeksiyon bölgesinde gelişen ağrı tedavi ile ilişkili olabilir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı genellikle hafif ve geçici yapıda olup ağırlıklı olarak ilk enjeksiyon sonrasında ortaya çıkmaktadır.

b) Advers reaksiyon tablosu

Advers reaksiyon insidansları aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kontrollü çalışmalardan sunulan veriler, ARANESP alan 766 hasta ve r-HuEPO alan 591 hasta olmak üzere 1357 hastayı kapsamaktadır. Aranesp grubundakilerin %83'ü diyaliz tedavisi uygulanan, %17'si diyaliz tedavisi uygulanmayan hastalardan oluşmuştur. İnme, ilave bir klinik çalışmada advers reaksiyon olarak tanımlanmıştır (TREAT, bkz. bölüm 5.1).

Kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, ARANESP'le tedaviye bağlı olduğu düşünülen istenmeyen etkilerin insidansı:

MedDRA sistem organ sınıfı	İnsidansı	Advers ilaç reaksiyonu
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Bilinmeyen*	Saf Alyuvar Aplazisi
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Çok yaygın*	Aşırı duyarlılık
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	İnme
	Yaygın olmayan*	Konvülsiyonlar
Kalp rahatsızlıkları	Çok yaygın	Hipertansiyon
Vasküler rahatsızlıklar	Yaygın olmayan	Tromboembolik olaylar

MedDRA sistem organ sınıfı	İnsidansı	Advers ilaç reaksiyonu
Cilt ve ciltaltı dokusu rahatsızlıkları	Yaygın	Döküntü/eritem
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri Koşulları	Yaygın	Enjeksiyon yerinde ağrı

*bkz. bölüm c

c) Seçili advers reaksiyonların tarifi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

TREAT çalışmasında inme KBY hastalarında yaygın olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

İzole vakalarda, Aranesp tedavisine bağlı nötralize edici anti-eritropoietin antikorumun aracılık ettiği saf alyuvar aplazisi (PRCA) esas olarak subkütan yolla tedavi edilen KBY hastalarında bildirilmiştir. PRCA tanısının konması halinde, Aranesp tedavisine ara verilmeli ve hastalarda diğer bir rekombinant eritropoietik proteinle tedavi yapılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tüm aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığının, klinik araştırma verilerine göre KBY hastalarında çok yaygın olduğu tahmin edilmiştir. Darbepoetin alfa ile ilgili olarak anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, alerjik bronkospazm, cilt döküntüsü ve ürtiker dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Darbepoetin alfa alan hastalarda konvülziyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Sıklığın, klinik araştırma verilerine dayanarak KBY hastalarında yaygın olmayan şekilde olduğu tahmin edilmiştir.

Pediyatrik kronik böbrek yetmezliği popülasyonu

Aranesp'in güvenliliği ile ilgili olarak pediyatrik popülasyonda kısıtlı veri bulunmaktadır.

Aranesp güvenliliği, Epoetin alfa tedavisiyle stabil durumda olup, ardından hemoglobin seviyelerinin korunması için Aranesp'e geçiş yapılan, diyaliz alan veya almayan pediyatrik (1 ila 18 yaş arası) KBY hastaları ile yapılan bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Daha önceden yetişkin hastalar için bildirilenler ile karşılaştırıldığında pediyatrik hastalar için tanımlı herhangi bir ilave advers reaksiyon bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek veya çoklu doz olarak güvenli şekilde uygulanabilecek olan maksimum Aranesp miktarı belirlenmemiştir. Hemoglobinin dikkatle izlenmez ve doz uygun şekilde ayarlanmaz ise, Aranesp tedavisi polisitemiye yol açabilir. Aranesp ile doz aşımı sonrasında şiddetli

hipertansiyon vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Polisitemi halinde ARANESP geçici olarak kesilmelidir (bakınız bölüm 4.2.). Eğer klinik olarak endike ise, flebotomi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: B03XA02

Farmakoterapötik grup: Anti-anemik

İnsan eritropoietini, kemik iliğinde eritroid progenitor hücreler üzerindeki eritropoietin reseptörü ile spesifik olarak etkileşerek eritropoiezinin başlıca regülatörlüğünü yapan endojen bir glikoprotein hormondur. Eritropoietinin üretimi başlıca, doku oksijenlenmesindeki değişikliklere cevap olarak böbrekte yapılır ve böbrek tarafından düzenlenir. Endojen eritropoietinin üretimi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır ve bu hastalardaki kansızlığın asıl nedeni eritropoietinin eksikliğidir.

Darbepoetin alfa, eritropoiezi endojen hormon ile aynı mekanizmayla stimüle eder. Endojen hormon ve r-HuEPO 3 adet N'a bağlı karbonhidrat zincirine sahipken, darbepoetin alfa 5 adet N'a bağlı karbonhidrat zincirine sahiptir. İlave şeker kalıntıları, moleküler olarak, endojen hormon üzerindikilerden farksızdır. Artan karbonhidrat içeriğine bağlı olarak darbepoetin alfa r-HuEPO'den daha uzun terminal yarılanma ömrüne sahiptir ve bunun sonucu olarak da daha fazla *in vivo* aktiviteye sahiptir. Bu moleküler değişikliklere rağmen, darbepoetin alfa, eritropoietin reseptörü için çok dar bir spesifiteye sahiptir.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları

İki klinik çalışmada daha düşük hemoglobin seviyelerine karşı daha yüksek hemoglobin seviyeleri hedeflenerek (11.3 g/dl'ye (7.1 mmol/l) karşı 13.5 g/dl (8.4 mmol/l); 10 g/dl'ye (6.2 mmol/l) karşı 14 g/dl (8.7 mmol/l) ESA'lar uygulandığında KBY hastalarında ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek riskler söz konusu olmuştur.

Diyaliz tedavisi almayan ve hemoglobin seviyeleri ≤ 11 g/dl olan tip 2 diyabetli 4.038 KBY hastasında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (TREAT) 13 g/dl Hb seviyesi hedeflenerek hastalara darbepoetin alfa tedavisi veya plasebo verilmiştir (hemoglobin seviyesi 9 g/dl olduğunda kurtarma tedavisi olarak darbepoetin alfa). Çalışmada, tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler morbidite (darbepoetin alfa'ya karşı plasebo; HR 1.05, %95 CI (0.94, 1.17)) ya da tüm nedenlere bağlı mortalite veya son dönem böbrek hastalığı (SDBR) (darbepoetin alfa'ya karşı plasebo; HR 1.06, %95 CI (0.95, 1.19) riskindeki azalmanın ortaya konması şeklindeki primer amaca ulaşılmamıştır. Birleşik sonlanım noktalarının tekli bileşenleri ile ilgili analizde aşağıdaki HR (%95 CI) değerleri ortaya konmuştur: ölüm 1.05 (0.92, 1.21), konjestif kalp yetmezliği (KKY) 0.89 (0.74, 1.08), miyokard enfarktüsü (MI) 0.96 (0.75, 1.23), inme 1.92 (1.38, 2.68), miyokard iskemisi nedeniyle hastaneye yatırılma 0.84 (0.55, 1.27), SDBH 1.02 (0.87, 1.18).

Myelodisplastik sendromu olan hastalardaki anemi

ARANESP tedavisi düşük ve orta risk myelodisplastik sendromda (MDS) darbepoetin alfanın üç haftada tek doz 500 µg olarak verildiği (N=206) tek kollu açık tasarımlı bir

çalışmada değerlendirilmiştir. Primer etkinlik sonlanma noktası olan eritroid yanıt (Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri çerçevesinde majör ya da minör) elde edilen hastaların yüzdesi 13'üncü haftada % 63 olarak gözlenmiştir. İki hastada tedaviye bağlı ciddi advers olay (bir orta derecede ciddi iskemik atak ve bir ciddi hipertansiyon) yaşanmış ve dört hastada tromboembolik olay bildirilmiştir.

Ek olarak bağımsız araştırmacılar tarafından toplam 217 düşük ve orta risk MDS hastasını kapsayan 5 prospektif tek kollu darbepoetin alfa çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların üçünde (N=131) darbepoetin alfa 150 µg haftada tek doz olarak uygulanmış ve genel eritroid yanıt oranı % 40'ın üzerinde olmuştur. Darbepoetin alfanın 300 µg haftada tek doz (N=62) ve 4.5 µg/kg haftada tek doz (N=24) olarak uygulandığı diğer iki çalışmada eritroid yanıt oranı sırasıyla % 71 ve % 67 olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Artmış karbonhidrat içeriğine bağlı olarak, dolaşımdaki darbepoetin alfa düzeyi ekivalan molar dozdaki r-HuEPO'dan daha uzun süre eritropoiesisi stimüle edecek minimum konsantrasyonun üzerinde kalır, bu da aynı biyolojik cevabı elde etmek için darbepoetin alfa'nın daha az sıklıkla verilmesini sağlar.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında darbepoetin alfanın farmakokinetiği intravenöz ve subkutan uygulamadan sonra klinik olarak incelenmiştir.

Emilim:

ARANESP'in KBY hastalarına (diyaliz uygulanan ya da uygulanmayan) subkutan uygulanmasını takiben emilimi yavaştır ve zirve konsantrasyonları ortalama 48 saatte oluşur (12-72 saat). Subkutan uygulamada biyoyararlanım % 37'dir.

Avrupa'daki klinik çalışmalarda ARANESP alan 809 hastadan elde edilen veriler hemoglobinin idamesi için gerekli dozu değerlendirmek için incelenmiş ve intravenöz ya da subkutan yolla enjeksiyonda haftalık ortalama dozda bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Diyaliz alan veya almayan pediatrik (3 ila 16 yaş) hastalar ile, yetişkin KBY hastaları kıyaslandığında, tek bir subkutan veya intravenöz uygulamadan sonra 1 haftaya (168 saat) kadar olan benzer örnek alma süreleri için darbepoetin alfanın farmakokinetiği benzer olmuştur. İntravenöz uygulamayı takiben, pediatrik ve yetişkin hastalarda eğri altında kalan alanda (AUC[0-∞]), zaman 0 ile sonsuz arasında yaklaşık 25% oranında bir fark gözlenmiştir; ancak bu farklılık, pediatrik hastalarda gözlemlenen 2 kat fazla AUC(0-∞) seviyesinden daha az olmuştur. Subkutan uygulamayı takiben, AUC(0-∞), pediatrik ve yetişkin KBY hastalarında benzer olmuştur.

Dağılım:

Dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık olarak plazma hacmine eşit olduğundan ekstravasküler alana dağılım sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

Darbepoetin alfanın biyotransformasyonu karakterize edilmemiştir.

Eliminasyon:

Darbepoetin alfanın klirensi 1.9 ml/saat/kg'dir. İntravenöz olarak uygulandığında darbepoetin alfanın terminal yarılanma ömrü 21 saattir (SS 7.5). Darbepoetin alfanın 0.6 ile 2.1 mcg/kg doz aralığında subkutan aylık uygulamasını takiben terminal yarılanma ömrü 73 saat (SS 24) bulunmuştur. Darbepoetin alfanın subkutan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrünün intravenöz yola göre daha uzun olması subkutan emilim kinetiğine bağlıdır. Klinik çalışmalarda, her iki uygulama yoluyla da minimum birikim gözlenmiştir. Preklinik çalışmalarda, renal klirensin minimum olduğu (toplam klirensin % 2'sine kadar) ve serum yarılanma ömrünü etkilemediği gösterilmiştir. Yarılanma ömrü de, yetişkin ve pediyatrik (3 ila 16 yaş) KBY hastaları arasında hem intravenöz, hem subkutan uygulamayı takiben benzer olmuştur.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

ARANESP, tek doz intravenöz uygulandığında 0.025 ile 0.61 µg/kg doz aralığında ve tek doz subkutan uygulandığında 0.28 ile 0.84 µg/kg doz aralığında doz doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan bütün klinik çalışmalarda, darbepoetin alfa, farmakolojik etkilerinden beklendiği gibi, hemoglobin ve hematokrit düzeyleriyle, kırmızı kan hücrelerinin sayısında ve retikülositlerde belirgin artış meydana getirmiştir. Çok yüksek dozlardaki istenmeyen olayların, abartılmış farmakolojik etkilere (artmış kan viskozitesine bağlı azalmış doku perfüzyonu) bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında miyelofibrosis ve dalak hipertrofisi yanında köpeklerde EKG-QRS kompleksinin genişlemesi bulunmaktadır; fakat disritmi ve QT intervali üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Darbepoetin alfa hiçbir genotoksik potansiyel sergilemediği gibi, *in vivo* veya *in vitro* non-hematolojik hücrelerin poliferasyonu üzerinde de herhangi bir etkisi yoktur. Kronik toksisite çalışmalarında, hiçbir doku tipinde tümörojenik veya beklenmeyen mutajenik yanıtlar gözlenmemiştir. Darbepoetin alfa'nın karsinojenik potansiyeli uzun süreli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, hamilelik, embriyonal/fötal gelişme, doğum veya postnatal gelişme ile ilgili olarak klinik bakımdan ilişkili herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir. Plasental transfer minimumdur. Fertilitede herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Monobazik sodyum fosfat
Dibazik sodyum fosfat,
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyon için su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadan, ARANESP diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ve infüzyon olarak birlikte uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C)

Dondurmayın.

Işıktan korumak için dış karton kutunun içinde tutun.

Ayaktan tedavi için ARANESP, bir kez oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) maksimum 7 günlük tek bir periyod için saklama koşullarından çıkarılabilir. Enjektör buzdolabından çıkarıldıktan ve oda sıcaklığına ulaştıktan (25°C'ye kadar) sonra ya 7 gün içinde kullanılmalı ya da atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

0.5 ml'de 20 µg ARANESP solüsyonu (40 µg/ml) içeren dört adet tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör

Kullanıma hazır dolu enjektörler blister ambalajlarda paketlenmiştir.

Enjektörler, 27 nolu çelik iğne ucu ve Tip I camdan üretilmiştir. Kullanıma hazır dolu enjektörün iğne koruyucusu alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir. Bakınız bölüm 4.4.

6.6. Kullanım, uygulama ve atılımına ilişkin bilgiler

Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ARANESP steril fakat koruyucu içermeyen bir üründür. Her enjektörle bir dozdan fazla uygulamayınız. Kullanıma hazır dolu enjektör içinde kalan tıbbi ürün atılmalıdır.

Kullanılmamış ürün ya da atık maddesi tıbbi ürünlerin kontrolü kılavuzları ve ambalaj maddeleri atık kontrolü kılavuzları uyarınca atılmalıdır.

Uygulamadan önce ARANESP çözeltisi gözle kontrol edilmelidir. Sadece renksiz, berrak veya hafif opalesan çözelti enjektörde edilmelidir. Çalkalamayınız. Enjeksiyondan önce, kullanıma hazır dolu enjektör oda sıcaklığına ulaşmalıdır.

Enjeksiyon yeri değiştirilmeli ve enjeksiyon yerindeki rahatsızlıktan kaçınmak için yavaş enjektörde edilmelidir.

Reçete ile satılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0 212 386 34 34

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

130/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.06.2012