KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

ARANESP® 40 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her biri tek kullanımlık, kullanıma hazır dolu enjektör, 0,4 mL'de 40 mikrogram darbepoetin alfa içerir (100 mcg/mL).

Darbepoetin alfa Çin Hamster Yumurtalık Hücreleri'nde gen teknolojisiyle üretilmiştir (CHO-K1).

Yardımcı madde(ler):
Her bir kullanıma hazır dolu enjektör 0,4 mL'de 1,52 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- ARANESP® antianemiktir,
- Diyalize giren yetişkin ve pediyatrik 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 10-12 g/dL'dir. Hedef Hb düzeyi 12 g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA ajanlar Hb düzeyi 12 g/dL olduğunda kesilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan yetişkin ve pediyatrik 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.

Hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dL veya altında tutulurken anemi semptomlarını yeterli derecede kontrol altına almayı sağlayacak onaylı en düşük etkin ARANESP® dozunun kullanıldığından emin olmak için hastalar yakından izlenmelidir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ARANESP® dozları artırılırken dikkatli olunmalıdır. ARANESP®'e yeterince hemoglobin cevabı vermeyen hastalarda yetersiz cevapla ilgili alternatif açıklamalar dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Hasta bazındaki değişkenliğe bağlı olarak, münferit olarak bir hastada arzu edilen hemoglobin düzeyinin üstünde ya da altında bireysel hemoglobin değerleri gözlenebilir. Hemoglobin değişkenliği, 10-12 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 ve pediyatrik hastalara ilişkin bilgiler ayrı ayrı sunulmaktadır.

Yetişkin KBY hastaları

Düzeltme fazı
Başlangıç dozu subkutan veya intravenöz uygulamada, haftada bir kez tek enjeksiyon olarak, 0,45 mcg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak diyaliz uygulanmayan hastalarda ayrıca başlangıç dozu subkutan olarak iki haftada tek doz 0,75 mcg/kg veya ayda tek doz 1,5 mcg/kg uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yetersizse (dört haftada 1 g/dL'den azsa) doz yaklaşık olarak %25 oranında artırılır. Doz artışı dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2 g/dL'den fazlaysa doz yaklaşık %25 azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dL'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer hemoglobin artmaya devam ederse doz yaklaşık %25 azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin düşmeye başlayana kadar doz geçici olarak durdurulmalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ve bu aşamada tedavi bir öncekinden yaklaşık %25 daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.

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

İdame fazı
Diyaliz hastalarında 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 ARANESP®, haftada bir tek doz veya iki haftada bir tek doz ya da ayda bir tek doz enjeksiyon olarak uygulanmaya devam edilebilir. İki haftada bir ARANESP® tedavisi alan hastalarda hedef hemoglobin düzeyine ulaşıldıktan sonra ilk doz ARANESP®, önceden iki haftada bir uygulanan 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.

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2 g/dL'den fazlaysa, artış oranına bağlı olarak doz yaklaşık %25 azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dL'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer hemoglobin artmaya devam ederse doz yaklaşık %25 azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin düşmeye başlayana kadar doz geçici olarak durdurulmalı ve bu aşamada tedavi bir öncekinden yaklaşık %25 daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.

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 (mcg/hafta), r-HuEPO (IU/hafta)'nin toplam haftalık dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. ARANESP®'in iki haftada tek başlangıç dozu (mcg/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.

Pediyatrik KBY hastaları

1 yaşın altındaki çocukların tedavisine yönelik randomize klinik çalışma mevcut değildir (bkz. bölüm 5.1).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12WB6Q8NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Düzeltme fazı
1 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için başlangıç dozu, subkutan veya intravenöz olarak haftada bir kez tek doz uygulanan 0,45 mcg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak, diyaliz almayan hastalarda, 0,75 mcg/kg'lık bir başlangıç dozu her iki haftada bir kere tek doz olarak subkutan yoldan uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yeterli değilse (dört haftada 1 g/dL'den azsa), doz yaklaşık olarak %25 oranında artırılır. Doz artışları, her dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2 g/dL'den fazlaysa, artış oranına bağlı olarak doz yaklaşık %25 azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dL'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer hemoglobin artmaya devam ederse doz yaklaşık %25 azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin düşmeye başlayana kadar doz geçici olarak durdurulmalı ve bu aşamada tedavi bir öncekinden yaklaşık %25 daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.

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

Pediyatrik hastalarda aneminin ayda tek doz ARANESP® dozlama sıklığıyla düzeltme çalışması yapılmamıştır.

İdame fazı
1 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için idame fazında ARANESP® haftada bir veya her iki haftada bir kere tek enjeksiyon olarak uygulanmaya devam edilebilir. 6 yaşın altındaki hastalar hemoglobin idamesi için bu yaşın üstündeki hastalara göre daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilir. Haftada bir ARANESP® uygulamasından, her iki haftada bir kez ARANESP® uygulamasına geçen diyaliz hastaları, başlangıç dozu olarak daha önceki, haftada bir kerelik dozun iki katına eşit bir doz almalıdırlar.

11 yaş ve üzerindeki 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 subkutan yoldan ayda bir kere uygulanabilir.

Klinik veriler haftada iki veya üç kere r-HuEPO alan hastaların haftada bir kere, haftada bir kere r-HuEPO alan hastaların her iki haftada bir kere ARANESP® kullanımına geçebileceğini göstermiştir. ARANESP®'in haftalık pediyatrik başlangıç dozu (mcg/hafta), r-HuEPO'nun haftalık toplam dozunun (IU/hafta) 240'a bölünmesi ile hesaplanabilir. Her iki haftada bir kullanım için ARANESP®'in başlangıç dozu (mcg/her iki haftada bir), 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 terapötik doz ayarlaması beklenmektedir. r-HuEPO için ARANESP® substitüsyonu 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2 g/dL'den fazlaysa, artış oranına bağlı olarak doz yaklaşık %25 azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dL'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer hemoglobin artmaya devam ederse doz yaklaşık %25 azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin düşmeye başlayana kadar doz geçici olarak durdurulmalı ve bu aşamada tedavi bir öncekinden yaklaşık %25 daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.

ARANESP® tedavisi sırasında diyalize başlayan hastalar, hemoglobinlerinin yeterli derecede kontrol altında tutulması 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®, 18 yaş ve üstündeki, anemisi olan, düşük veya orta-1 riskli Myelodisplastik Sendrom (MDS) hastalarında üç haftada bir 500 mcg olmak üzere kullanılabilir. ARANESP® ayrıca 18 yaş ve üstündeki, anemisi olan, düşük veya orta-1 riskli MDS hastaları için haftada bir 150 mcg dozunda çalışılmıştır. Haftada bir 150 mcg kullanımına ilişkin klinik çalışma verileri tek kollu çalışmalarla sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

ARANESP®, anemi (örn. hemoglobin konsantrasyonu ≤10 g/dL [6,2 mmol/L]) bulunan ve endojen eritropoetin düzeyleri düşük (<500 mU/mL) hastalarda hemoglobin değerinin en fazla 12 g/dL (7,5 mmol/L) olacak şekilde yükseltilmesi amacıyla subkutan yoldan uygulanmalıdır. Anemi semptomları ve sekelleri yaş, cinsiyet, hastalığın genel yükü gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir; hastanın klinik seyri ve durumu bir hekim tarafından değerlendirmelidir.

Hastalardaki değişkenlik sebebiyle, hastada bazen istenen hemoglobin düzeyinden yüksek ve düşük bireysel değerler gözlemlenebilir. Hemoglobin değişkenliği doz yönetimiyle ele alınmalı, hemoglobin için hedef aralığın 10 g/dL (6,2 mmol/L) ila 12 g/dL (7,5 mmol/L) olması düşünülmelidir. Hemoglobin düzeyinin sürekli olarak 12 g/dL (7,5 mmol/L) üzerinde olmasından kaçınılmalıdır.

Hemoglobin eşiğinin aşılması:
Hemoglobin >12 g/dL değerine ulaştığı takdirde, hekim hemoglobin ≤11 g/dL değerine gerileyene kadar tedaviyi geçici olarak durdurmalı, daha sonra tedaviyi bir önceki dozdan düşük bir dozda başlatmalı (500 mcg yerine 300 mcg; 300 mcg yerine 200 mcg; 200 mcg yerine 100 mcg) ve önceki dozlama sıklığını korumalıdır.

Önerilen başlangıç dozu üç haftada bir verilen 500 mcg (6,75 mcg/kg) şeklindedir.

Üç haftada bir dozlamayla 2 dozdan sonra hemoglobin artışı <1,5 g/dL olan ve son 28 gün içinde kırmızı kan hücresi (KKH) transfüzyonu yapılmamış hastalarda doz, 500 mcg üç

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

haftada bir yerine 500 mcg iki haftada bir olacak şekilde artırılır. Hastada doz artırıldıktan sonraki 3 ay içinde hemoglobin yanıtı görülmezse, ARANESP® kesilmelidir.

Hemoglobin seviyesindeki aşırı artış hızını yönetmek için veya hemoglobin seviyesinin 12 g/dL'yi aşması halinde aşağıda açıklandığı üzere doz azaltımına izin verilmektedir.

Hemoglobin yükselme hızının aşırı olması:
KKH transfüzyonu uygulanmaksızın hemoglobin değeri üç haftada bir dozlama için 21 günlük dönemlerin herhangi birinde >1,5 g/dL veya iki haftada bir dozlama için 14 günlük dönemlerin herhangi birinde >1 g/dL arttığı takdirde, 12 g/dL hemoglobin eşiğinin aşılmasından kaçınmak için doz, bir önceki doz olacak şekilde azaltılmalı (500 mcg yerine 300 mcg; 300 mcg yerine 200 mcg; 200 mcg yerine 100 mcg) ve önceki dozlama sıklığını korumalıdır.

Uygulama şekli:

ARANESP®, pozoloji bölümünde belirtildiği gibi, subkutan ya da intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır.
Enjeksiyon yeri değiştirilmeli ve enjeksiyon yerindeki rahatsızlıktan kaçınmak için yavaşça enjekte edilmelidir.
ARANESP®, dolu enjektörde kullanılmaya hazır şekilde sunulmuştur.

Kullanım, hazırlama ve atılıma ilişkin bilgiler bölüm 6.6'da verilmiştir.

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 (bkz. bölüm 4.4). Karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Randomize klinik çalışmalarda 1 yaşından küçük pediyatrik hastaların tedavisi çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
ARANESP®'in KBY hastalarındaki klinik çalışmalarındaki 1.801 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 güvenlilik farkı saptanmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık olanlarda.

Yeterince kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olanlarda.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kemoterapiye bağlı anemilerde ESA'ların kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ESA'LAR ÖLÜM, MİYOKARD ENFARKTÜSÜ, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VE NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.
Kronik böbrek hastalarında eritropoezis-stimüle edici ajanlar ile tedaviye hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında başlanması düşünülmeli ve 12 g/dL'nin üzerinde tedavi kesilmelidir.
Doz bireyselleştirilmesi ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.
Özellikle, tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine (10-12 g/dL) ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

Genel

Kan basıncı özellikle ARANESP® tedavisinin başlangıcında olmak üzere tüm hastalarda izlenmelidir. Eğer uygun önlemlerin başlanmasıyla kan basıncını kontrol etmek zor oluyorsa, ARANESP® dozunu azaltarak ya da keserek hemoglobin azaltılabilir (bkz. 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.

Epoetin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Uzun etkili epoetinler ile daha şiddetli vakalar gözlemlenmiştir.

Reçeteleme sırasında hastalar, belirtiler ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve bulgular ortaya çıkarsa, ARANESP® tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ARANESP® kullanımı nedeniyle SJS veya TEN gibi ciddi bir kutanöz cilt reaksiyonu gelişirse, bu hastalarda ESA (eritropoietin stimüle edici ajan) tedavisi tekrar başlatılmamalıdır.

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 teyit edilen hastalara ARANESP® uygulanmamalıdır (bkz. 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. İnterferon ve ribavirin ile tedavi gören Hepatit C'li hastalarda, epoetinlerin eşzamanlı kullanıldığı durumlar 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 herhangi bir bilgi mevcut değildir. Karaciğer, darbepoetin alfa ve r-HuEPO'nun eliminasyonu için esas yol olarak düşünüldüğünden, ARANESP® karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ARANESP® orak hücre anemisi olan 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 koruyucu kapağı alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir.

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

Bildirilmiş trombotik vasküler olaylar (TVO) riski, özellikle obezite ve TVO öyküsünü (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler olay) içeren, TVO açısından risk faktörleri bulunan hastalarda darbepoetin alfa tedavisinden elde edilecek yarara göre değerlendirilmelidir.

<u>Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar</u>

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 ölüm, ciddi kardiyovasküler veya inme gibi serebrovasküler olaylarda ve vasküler erişim trombozunda bir risk artışı gözlenmiştir.

Yüksek kümülatif epoetin dozları artan ölüm, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riski ile ilişkili olabileceğinden kronik böbrek yetmezliği hastalarında ARANESP® dozları artırılırken dikkatli olunmalıdır. Epoetinlere yeterince hemoglobin cevabı vermeyen

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: TKM56QSNKZ1AkaKUB3d0M0Ty3nUyZipxA Belge Takip Adresi: https://www.turkiyeilgov.tr/saglik-titck-gbys

hastalarda yetersiz cevapla ilgili alternatif açıklamalar dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoez stimüle edici ajan) tedavisi hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri, transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Hedef hemoglobin düzeyi 10-12 g/dL arasındadır. Özellikle, tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

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

Ek demir tedavisi, serum ferritin değerleri 100 mcg/L altında veya transferrin saturasyonu %20'nin 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.

Myelodisplastik sendrom hastaları

ARANESP® kullanan Myelodisplastik Sendrom (MDS) hastalarında pulmoner emboli de dahil olmak üzere tromboembolik olaylar plasebo kontrol grubuna göre daha sık görülmüştür.

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Şu ana kadar elde edilen klinik sonuçlar, darbepoetin alfanın diğer ilaçlarla 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 kandaki düzeyleri kontrol edilmelidir ve hemoglobin artışına göre dozları ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
ARANESP® için özel popülasyonlarda hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
ARANESP® için pediyatrik hastalarda hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğruma 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 çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan zararlı etki göstermemiştir. Herhangi bir fertilite değişikliği saptanmamıştır.

ARANESP® 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
ARANESP®'in insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair hiçbir veri yoktur. Erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme dönemi öncesi ve sırasında darbepoetin alfa dozlarının intravenöz olarak (10 mcg/kg/doz'a kadar haftada üç kez) verilmesinin üreme performansı, fertilite ve sperm değerlendirme parametreleri üzerine etkisi gözlenmemiştir. Haftada 3 kez uygulanan 0,5 µg/kg/doz veya daha yüksek dozlarda implantasyon sonrası fötal kayıpta artış görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ARANESP®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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 subkutan 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyon insidansları aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); 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 1.357 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 çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers reaksiyonların insidansı:

MedDRA sistem organ sınıfı	**Görülme İnsidansı**	**Advers reaksiyon**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor[2]	Saf alyuvar aplazisi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Aşırı duyarlılık[a]
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	İnme[b]
	Yaygın olmayan[1]	Konvülsiyonlar
Kardiyak hastalıklar	Çok yaygın	Hipertansiyon
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Tromboembolik olaylar[c]
	Yaygın olmayan[1]	Diyaliz damar yolu trombozu[d]
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü/eritem[e]
	Bilinmiyor[2]	SJS/TEN, eritema multiforme, içi su dolu kabarcık, cilt soyulması
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon yerinde ağrı
	Yaygın olmayan[1]	Enjeksiyon yerinde morarma Enjeksiyon yerinde hemoraji

Kaynak: TREAT çalışmasında (çalışma 20010184) advers reaksiyon olarak tanımlanan inme dışında 5 randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmayı içerir (970200, 970235, 980117, 980202 ve 980211).

[1] Pazarlama sonrası ortamda tespit edilen advers reaksiyonlar. Kısa Ürün Bilgisi Kılavuzu (2. Revizyon, Eylül 2009) doğrultusunda, pazarlama sonrasında tespit edilen advers reaksiyon sıklığı "üç kuralı" ile belirlenmiştir.

[2] Sıklık mevcut verilerden hesaplanamamaktadır.

[a] Aşırı duyarlılık olayları, aşırı duyarlılığa yönelik SMQ kapsamındaki tüm olayları içerir.

[b] İnme olayları PT hemorajik inme, iskemik inme, serebrovasküler kaza ve ilerleyen inmeyi içerir.

[c] Trombotik olay advers reaksiyonu PT arteriyel emboli, tromboflebit, tromboz ve ekstremitede venöz trombozu içerir.

[d] Diyaliz damar yolu trombozu, diyaliz damar yolu trombozuna yönelik AMQ kapsamındaki tüm advers reaksiyonları içerir.

[e] Döküntü/eritem advers reaksiyonu PT döküntü, pruritik döküntü, maküler döküntü, jeneralize döküntü ve eritemi içerir.

Myelodisplastik sendromu olan hastalar

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Düşük veya Orta-1 Riskli Myelodisplastik Sendromlu Hastalarda Advers Reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Görülme İnsidansı	Advers reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Tromboembolik olaylar
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Sırt ağrısı
	Yaygın	Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk
	Yaygın	Pireksi
	Yaygın	Göğüs ağrısı

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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 antikorunun aracılık ettiği saf alyuvar aplazisi (PRCA) esas olarak subkutan 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. Aşırı duyarlılık reaksiyonları plasebo gruplarında da çok yaygın olarak izlenmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde darbepoetin alfa ile ilgili olarak anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, alerjik bronkospazm, deri döküntüsü ve ürtiker dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Hemodiyaliz gören KBY hastalarında, pazarlama sonrası deneyimde damar yolu trombozu olayları (örn. damar yolu komplikasyonu, arteriyovenöz fistül trombozu, greft trombozu, şant trombozu, arteriyovenöz fistül yeri komplikasyonu vb.) bildirilmiştir. Klinik çalışma verilerine göre sıklık 'yaygın olmayan' şeklinde hesaplanmıştır.

Pediyatrik kronik böbrek yetmezliği popülasyonu

Tüm pediyatrik KBY çalışmalarında, daha önceden yetişkin hastalar için bildirilenler ile karşılaştırıldığında pediyatrik hastalar için tanımlı herhangi bir ilave advers reaksiyon bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç 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. Hemoglobin 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 (bkz. bölüm 4.2). Eğer klinik olarak endike ise, flebotomi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-anemik preparatlar, diğer anti-anemik preparatlar
ATC kodu: B03XA02

Etki mekanizması
İnsan eritropoietini, kemik iliğindeki eritroid projenitor hücreler üzerindeki eritropoietin reseptörü ile spesifik olarak etkileşerek eritropoiezisin 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.

Farmakodinamik etkiler
Darbepoetin alfa, eritropoiezisi endojen hormon ile aynı mekanizmayla stimüle eder. Endojen hormon ve rekombinant insan eritropoietini (r-HuEPO) 3 adet azot atomuna (N) bağlı karbonhidrat zincirine sahipken, darbepoetin alfa 5 adet azot atomuna bağlı karbonhidrat zincirine sahiptir. Moleküldeki şeker rezidüleri yapı olarak, endojen hormon üzerindekilerden 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 değişiklikler yüzünden, darbepoetin alfa, eritropoietin reseptörü için çok dar bir spesifiteye sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kronik böbrek yetmezliği hastaları

İki klinik çalışmada daha düşük hemoglobin seviyelerine karşı daha yüksek hemoglobin seviyeleri hedeflenerek (11,3 g/dL'ye karşı 13,5 g/dL; 10 g/dL'ye karşı 14 g/dL ESA'lar

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

uygulandığında KBY hastalarında ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek riskler söz konusu olmuştur.

Diyaliz uygulanmayan KBY hastalarında iki haftada bir ve ayda bir şeklindeki dozlama programlarının karşılaştırıldığı randomize, çift kör bir düzeltme çalışmasında (n=358) ayda bir doz darbepoetin alfa aneminin düzeltilmesi bakımından iki haftada bir dozlamayla benzer etkililik göstermiştir. Hemoglobin düzeyinde düzelmeye (≥ 10 g/dL ve başlangıca göre ≥ 1 g/dL artış) kadar geçen medyan süre (1. çeyrek, 3. çeyrek) gerek iki haftada bir (3. ve 7. hafta) gerekse ayda bir (3. ve 9. hafta) dozlama icin 5 hafta olmuştur. Değerlendirme döneminde (29-33. haftalar) ortalama (%95 güven aralığı (GA)) haftalık eşdeğer doz iki haftada bir uygulama yapılan tedavi kolunda 0,20 (0,17, 0,24) mcg/kg, ayda bir dozlama yapılan tedavi kolunda ise 0,27 (0,23-0,32) mcg/kg 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 GA (0,94, 1,17)) ya da tüm nedenlere bağlı mortalite veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) (darbepoetin alfa'ya karşı plasebo; HR 1,06, %95 GA (0,95, 1,19)) riskindeki azalmanın ortaya konması şeklindeki primer amaca ulaşılmamıştır. Birleşik sonlanım noktalarının tekli bileşenleri ile ilgili analizde aşağıdaki HR (%95 GA) 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).

ESA'ların kronik böbrek yetmezliği hastalarında (diyaliz uygulanan ve uygulanmayan, diyabetik olan ve olmayan) gerçekleştirilen klinik çalışmalarının post-hoc analizleri bir araya getirilmiştir. Diyabet veya diyaliz durumundan bağımsız olarak yüksek kümülatif ESA dozlarıyla ilişkili tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda risk artışına yönelik eğilim gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Randomize klinik bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı bulunan, diyaliz tedavisi alan veya almayan, anemik (hemoglobin < 10 g/dL) olup ESA tedavisi almayan 2 ila 18 yaş aralığındaki 114 pediyatrik hastaya aneminin düzeltilmesi amacıyla haftada bir (n=58) veya iki haftada bir (n=56) darbepoetin alfa uygulanmıştır. Hemoglobin konsantrasyonları, darbepoetin alfanın haftada bir uygulandığı pediyatrik hastaların %98'inden (p < 0,001) ve iki haftada bir uygulandığı hastaların %84'ünden (p = 0,293) fazlasında ≥ 10 g/dL olarak düzeltilmiştir. Hemoglobin ≥ 10 g/dL değeri ilk kez elde edildiğinde, ortalama (SS) ağırlığa göre ayarlanmış doz haftada bir grubu için haftalık 0,48 (0,24) mcg/kg (aralık: 0 ila 1,7 mcg/kg) ve iki haftada bir grubu için iki haftada bir 0,76 (0,21) mcg/kg (aralık: 0,3 ila 1,5 mcg/kg) olmuştur.

Kronik böbrek hastalığı bulunan, diyaliz tedavisi alan veya almayan, 1 ila 18 yaş aralığındaki 124 pediyatrik hastanın yer aldığı klinik bir çalışmada, epoetin alfa ile stabil durumda olan hastalar 238:1 doz dönüşüm oranı kullanılarak haftada bir (subkutan veya intravenöz yoldan) darbepoetin alfa almak veya mevcut doz, program ve uygulama yoluyla epoetin alfa tedavisine devam etmek üzere randomize edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası [başlangıç değerlendirme dönemi (21-28 haftalar) arasındaki hemoglobin değişikliği] iki

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck

grup arasında benzer bulunmuştur. Başlangıçta r-HuEPO ve darbepoetin alfa için ortalama hemoglobin sırasıyla 11,1 (SS 0,7) g/dL ve 11,3 (SS 0,6) g/dL olarak kaydedilmiştir. Yirmi sekizinci haftada r-HuEPO ve darbepoetin alfa için ortalama hemoglobin sırasıyla 11,1 (SS 1,4) g/dL ve 11,1 (SS 1,1) g/dL olmuştur.

Kronik böbrek hastalığı bulunan, darbepoetin alfa tedavisi alan 319 pediyatrik hastanın yer aldığı bir Avrupa gözlemsel kayıt çalışmasında (13 (%4,1) hasta < 1 yaşında, 83 (%26) hasta 1-< 6 yaş grubunda, 90 (%28,2) hasta 6-< 12 yaş grubunda ve 133 (%41,7) hasta ≥ 12 yaşında) 11,3 ve 11,5 g/dL arasında değişen ortalama hemoglobin konsantrasyonları ve ortalama ağırlığa göre ayarlanmış darbepoetin alfa dozları (2,31 mcg/kg ay ve 2,67 mcg/kg ay arasında) çalışma süresince çalışma popülasyonunun tamamında nispeten sabit kalmıştır.

Bu çalışmalarda, pediyatrik hastaların güvenlilik profili ile önceden yetişkin hastalar için bildirilen profil arasında anlamlı farklar saptanmamıştır (bkz. bölüm 4.8).

Myelodisplastik sendromu olan hastalardaki anemi

ARANESP® tedavisi düşük ve orta risk myelodisplastik sendromda (MDS) darbepoetin alfanın üç haftada tek doz 500 mcg 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 mcg haftada tek doz olarak uygulanmış ve genel eritroid yanıt oranı %40'ın üzerinde olmuştur. Darbepoetin alfanın 300 mcg haftada tek doz (N=62) ve 4,5 mcg/kg haftada tek doz (N=24) olarak uygulandığı diğer iki çalışmada eritroid yanıt oranı sırasıyla %71 ve %67 olmuştur.

Anemi tanısı olan, transfüzyon yükü düşük (randomizasyondan önceki 8 haftalık ardışık 2 dönemin her birinde 4'er üniteden az KKH transfüzyon) ve MDS riski düşük/orta-1 (ort-1) olan 146 hastanın yer aldığı prospektif, randomize çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışma yapılmıştır. Endojen eritropoetin düzeyleri <500 mU/mL'dir. Hgb >12 g/dL olduğu takdirde ARANESP® kesilmiştir. Transfüzyon insidansı 5. - 24. haftalar arasında ARANESP® grubunda (35/97; %36,1) plasebo grubuna (29/49; %59,2) kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (p = 0,008). Ardışık 56 günlük bir dönemde KKH transfüzyonu uygulanmaksızın hemoglobin düzeyinde başlangıca göre ≥1,5 g/dL artış şeklindeki eritroid yanıtı elde eden ve ortalama ≥1,5 g/dL yükselmenin korunduğu hastaların oranı ARANESP® grubunda (11/75; % 14,7) plasebo grubuna (0/35; % 0) kıyasla anlamlı derecede artmıştır (p = 0,016). Eritroid yanıtı elde edilen tüm hastalarda (n = 11) başlangıçtaki endojen eritropoetin düzeyi <100 mU/mL'dir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Artmış karbonhidrat içeriğine bağlı olarak, dolaşımdaki darbepoetin alfa düzeyi ekivalan molar dozdaki r-HuEPO'dan daha uzun süre eritropoiezisi stimüle edecek minimum konsantrasyonun

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Numarası: [illegible]

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 hemoglobin 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 pediyatrik (2 ila 16 yaş) KBY hastalarında, bir veya iki subkutan veya intravenöz uygulamadan sonra 2 haftaya (336 saat) kadar örnekleme süreleri için darbepoetin alfanın farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Aynı örnekleme süresi kullanıldığında gözlemlenen farmakokinetik veriler ve popülasyon farmakokinetik modellemesi, KBY'li pediyatrik ve yetişkin hastalarda darbepoetin alfanın farmakokinetiğinin benzer olduğunu ortaya koymuştur.

Bir faz 1 farmakokinetik çalışmada intravenoz uygulamayı takiben, pediyatrik ve yetişkin hastalarda eğri altında kalan alanda (EAA[0-∞]), zaman 0 ile sonsuz arasında yaklaşık %25 oranında bir fark gözlenmiştir; ancak bu farklılık, pediyatrik hastalarda gözlemlenen 2 kat fazla EAA(0-∞) seviyesinden daha az olmuştur. Subkutan uygulamayı takiben, EAA(0-∞), pediyatrik ve yetişkin KBY hastalarında benzer olmuştur.

Dağılım

Dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık olarak plazma hacmine (50 mL/kg) eşit olduğundan ekstravasküler alana dağılım sınırlıdır.

Biyotransformasyon

Darbepoetin alfanın biyotransformasyonu karakterize edilmemiştir.

Eliminasyon

Darbepoetin alfanın klirensi 1,9 mL/saat/kg (SS 0,56)'dır. 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

pediyatrik (2 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 mcg/kg doz aralığında ve tek doz subkutan uygulandığında 0,28 ile 0,84 mcg/kg doz aralığında doz doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

Myelodisplastik sendrom hastaları:
Myelodisplastik sendrom hastalarında darbepoetin alfanın farmakokinetik verisi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan bütün deneysel 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 genişlediği gözlenmiştir; fakat disritmi ve QT intervali üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Darbepoetin alfa herhangi bir genotoksik potansiyel sergilemediği gibi, *in vivo* veya *in vitro* non-hematolojik hücrelerin poliferasyonu üzerinde de herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Kronik toksisite çalışmalarında, herhangi bir 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

Sodyum fosfat monobazik
Sodyum fosfat dibazik
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ve infüzyon olarak birlikte uygulanmamalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.
Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal ambalajında saklayınız.

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

0,4 mL'de 40 mikrogram ARANESP® solüsyonu (100 mcg/mL) içeren dört adet tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör.

Kullanıma hazır dolu enjektörler blister ambalajlarda paketlenmiştir.

Enjektörler, 27 nolu çelik iğne ucu ve Tip 1 camdan üretilmiştir. Kullanıma hazır dolu enjektörün iğne koruyucu kapağı alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir. Bk bölüm 4.4.

Piyasadaki diğer yitilikler:
ARANESP® 10 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 20 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 30 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 50 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 60 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 80 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 100 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.
ARANESP® 150 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti.

Tüm ambalaj boyuları pazarlanmayabilir.

6.6 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 olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

130/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.10.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 23.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRZ1Axak1US3k0M0FyYnUyZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys