

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

ARANESP 100 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 100 mikrogram darbepoetin alfa içerir (200 µg/ml).

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

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 her bir 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 gözleendiğinde 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 artırılır. 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. Hemoglobin 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 gerektiğinde 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 hemoglobinin 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 hemoglobinin 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 (µg/hafta), r-HuEPO (IU/hafta)'nin toplam haftalık dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. ARANESP'in iki haftada tek başlangıç dozu (µg/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, hemoglobinin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir ve aynı uygulama yolu kullanılmalıdır.

11 yaş ve üzerindeki pediatrik KBY hastaları

Düzeltilme fazı

11 yaş ve üzerindeki pediatrik hastalar için başlangıç dozu, subkütan veya intravenöz olarak haftada bir kez tek doz uygulanan 0.45 µg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak, diyaliz almayan hastalarda, 0.75 µg/kg'lık bir başlangıç dozu her iki haftada bir kere tek doz olarak subkütan yoldan uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yeterli değilse (dört haftada 1 g/dl (0.6 mmol/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 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.

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

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

İdame fazı

11 yaş ve üzerindeki pediatrik hastalar için idame fazında Aranesp haftada bir veya her iki haftada bir kere tek enjeksiyon olarak uygulanmaya devam edilebilir. Haftada bir Aranesp uygulamasından, iki haftada 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 hemoglobinin 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 iki 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 terapötik doz ayarlaması beklenmektedir. r-HuEPO için Aranesp sübstütasyonu 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, 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 pediatrik KBY hastalarında ARANESP'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır.

Geriatrik 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

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).

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 eritropoezis stimüle edici ajanların etkisini azaltır ve bu nedenle düzeltilmelidir. Birlikteki enfeksiyonlar, inflamatuvar veya travmatik olaylar, gizli kan kaybı, hemoliz, ciddi aluminyum 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 darbepoetin alfa da dahil olmak üzere rekombinan eritropoietik ajanlara 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 darbepoetin alfa'ya geçmemelidir (bakınız bölüm 4.8).

ARANESP'in bütün çalışmalarında aktif karaciğer hastalığı dışlanma kriteri olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalardan elde edilen hiçbir bilgi mevcut değildir. Karaciğer, ARANESP 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 (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar) 12 g/dl üzeri hemoglobin değerlerine neden olduklarında, ölüm riskinde, ciddi kardiyovasküler olaylar ve vasküler tromboz olaylarında artış gözlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonu, anemi semptomlarını kontrol edecek ve kan transfüzyonundan kaçınmayı gerektirecek düzeylerin üzerine çıkarıldığında, epo 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

Serum ferritin seviyesi 100 µg/l'nin altında veya transferrin doygunluğu %20'nin altında olan hastalar için destekleyici demir tedavisi önerilir.

Kronik böbrek yetmezliği ve klinik olarak iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, hedef hemoglobin bireysel olarak tayin edilmelidir. Bu hastalarda, şiddetli semptomlar (örn. angina) aksini gerektirmedikçe, üst limit 12 g/dl olarak hedef alınmalıdır.

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, ARANESP'nin diğer bileşiklerle herhangi bir etkileşimini göstermemektedir. Bununla birlikte, siklosporin, takrolimus gibi kırmızı kan hücrelerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır. Eğer darbepoetin alfa 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. 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

ARANESP için hamilelikte maruziyet ile ilgili yeterli ve iyi kontrol edilmiş klinik çalışma bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fötal gelişmeler, doğum veya postnatal gelişmeler bakımından doğrudan zararlı etkiler göstermemiştir.

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

Laktasyon dönemi

Laktasyon dönemindeki kadınlar ile klinik deneyim bulunmadığından, ARANESP emziren kadınlara verilmemelidir. Mutlaka ARANESP tedavisi gerekiyorsa, süt verme kesilmelidir.

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 fötal kayıpta artış görülmüştür.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Genel

Darbepoetin alfa ile ilişkili, dispne, cilt döküntüleri ve ürtiker gibi ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Klinik Çalışma Deneyimi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kontrollü çalışmalardan sunulan veriler, ARANESP alan 766 hasta ve r-HuEPO alan 591 hasta olmak üzere 1357 hastayı kapsamaktadır.

Subkutan yolla ARANESP'in uygulandığı yerde hafif, geçici bir ağrı bildirilmiştir. Bu, r-HuEPO ile olandan daha sık olarak görülmüştür. Enjeksiyon yerindeki rahatsızlık orta şiddette ve geçicidir ve belirgin olarak birinci enjeksiyondan sonra oluşmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda ARANESP'le tedaviye bağlı olduğu düşünülen istenmeyen etkilerin insidansı:

MedDRA sistem organ sınıfı	İnsidansı	Advers İlaç Reaksiyonu
Kalp Rahatsızlıkları	Çok Yaygın ($\geq 1/10$)	Hipertansiyon
Cilt ve Ciltaltı Dokusu Rahatsızlıkları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Döküntü/eritem
Vasküler Rahatsızlıklar	Yaygın Olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Tromboembolik olaylar
Genel Rahatsızlıklar ve Uygulama Yeri Koşulları	Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Enjeksiyon yerinde ağrı

Pazarlama sonrası deneyim

ARANESP'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar belirlenmiştir:

- Saf Kırmızı Hücre Aplazisi: İzole vakalarda, ARANESP tedavisiyle ilişkili nötralize edici antieritropoietin antikörlerine bağlı saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) esas olarak subkutan tedavi uygulanan KBY hastalarında bildirilmiştir. PRCA teşhis edildiğinde ARANESP tedavisi kesilmeli ve hastalar diğer rekombinan eritropoietik bir protein ile tedaviye geçmemelidir (bakınız bölüm 4.4)
- Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, cilt döküntüsü ve ürtiker dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar
- Konvülsiyonlar

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ARANESP'in terapötik aralığı çok geniştir. Yüksek serum düzeylerinde bile, doz aşımına bağlı semptom görülmez.

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 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.

Darbepoetin alfa, eritropoiezisi 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 üzerindelerden 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.

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 eritropoiezisi 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 (dializ 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 pediatrik (3 ila 16 yaş) hastalar ile, yetişkin KBY hastaları kıyaslandığında, tek bir subkütan 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 ($AUC[0-\infty]$), zaman 0 ile sonsuz arasında yaklaşık 25% oranında bir fark gözlenmiştir; ancak bu farklılık, pediatrik hastalarda gözlemlenen 2 kat fazla $AUC(0-\infty)$ seviyesinden daha az olmuştur. Subkütan uygulamayı takiben, $AUC(0-\infty)$, pediatrik ve yetişkin KBY hastalarında benzer olmuştur.

Dağılım:

Dağılım hacmi (Vss) 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 pediatrik (3 ila 16 yaş) KBY hastaları arasında hem intravenöz, hem subkütan 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, ARANESP, 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.

ARANESP 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 100 µg ARANESP solüsyonu (200 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 enjekte edilmelidir. Çalkalamayınız. Enjeksiyondan önce, kullanıma hazır dolu enjektör oda sıcaklığına ulaşmalıdır.

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

Reçete ile satılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
Ayazağa Mahallesi Meydan Sok.
No:1 Beybi Giz Plaza Kat: 26-27
Maslak/ İstanbul
Tel: 0 212 335 64 59
Faks: 0 212 335 25 00

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

130/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ