

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon elementit**

### *IV.2.1 Yleiskatsaus taudin epidemiologiaan*

Yksi munuaisten tehtävistä on erytropoietiinin tuotanto. Erytropoietiini on hormoni, joka edistää veren punasolutuotantoa luuytimessä. Munuaisten toiminnan heikentyessä erytropoietiinin tuotannon puuttuminen aiheuttaa anemiaa (veren punasolujen puutosta). Useimmilla dialyysipotilailla on anemia. Pitkäaikaista munuaisten vajaatoimintaa ilmenee sekä miehillä että naisilla, ja munuaisten vajaatoiminnan todennäköisyys kasvaa iän myötä. Nuoret, mustaihoiset diabetesta sairastavat dialyysipotilaat tai potilaat, jotka ovat joutuneet äskettäin sairaalahoitoon, kärsivät keskimääräistä todennäköisemmin anemiasta. Muut kuin dialyysillä hoidettavat anemiapotilaat ovat todennäköisesti naisia, värillisiä ja hieman vanhempia. Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, anemia liittyy sydän- ja verisuoniongelmiin, mikä voi johtaa kuolemaan.

Anemia on myös yleistä syöpäpotilailla, ja sen voi aiheuttaa tai sitä voivat huonontaa solunsalpaajahoito, sädehoito, infektiot, huono ruokavalio, verenvuoto, syöpäsolut luuytimessä ja muut tekijät. Yksi solunsalpaajahoidon suurimpia haittavaikutuksia on se, että se estää luuydintä tuottamasta riittävästi verisoluja. Potilas voi muuttua aneemiseksi solunsalpaajahoidon loppupuolella etenkin, jos solunsalpaajahoitoa on annettu paljon. Tämä on todennäköisempää naisilla kuin miehillä. Anemian esiintyvyys kasvaa iän myötä.

Anemian oireita ovat väsymys, heikkouden tunne ja hengenahdistus.

### *IV.2.2 Hoidon hyötyjen yhteenvedo*

Darbepoetiini alfa (Aranesp<sup>®</sup>) on hyväksytty lääkkeeksi anemiaan, joka aiheuttaa oireita seuraavilla potilailla:

- aikuiset ja lapset, jotka sairastavat kroonista munuaisten vajaatoimintaa (munuaisten toiminnan pitkäaikainen ja etenevä huonontuminen);
- aikuiset, jotka saavat solunsalpaajahoitoa ei-myelooiseen syöpään (syöpä, jonka alkuperä ei ole luuytimessä)

Darbepoetiini alfa lisää punasolujen tuotantoa ja vaikuttaa samalla tavalla kuin luonnollinen erytropoietiini. Useat muut lääkkeet vaikuttavat darbepoetiini alfan tavoin, ja niistä käytetään nimitystä erytropoieesia stimuloivat aineet (ESA). Darbepoetiini alfa säilyy elimistössä pidempään kuin useimmat muut erytropoieesia stimuloivat aineet (lyhytvaikutteiset ESAt), joten sitä ei tarvitse antaa yhtä usein.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla darbepoetiini alfaa verrattiin ensin lyhytvaikutteisiin erytropoieesia stimuloiviin aineisiin neljässä tutkimuksessa yli 1 200 potilaalla. Darbepoetiini alfa vaikutti yhtä hyvin kuin lyhytvaikutteiset erytropoieesia stimuloivat aineet veren punasolutasojen kasvattamisessa ja ylläpitämisessä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tämä havaittiin myös silloin, kun darbepoetiini alfaa annosteltiin harvemmin kuin lyhytvaikutteisia erytropoieesia stimuloivia aineita. Lisätutkimukset ovat osoittaneet, että darbepoetiini alfa voi korjata ja ylläpitää punasolutasoja myös pidemmällä aikavälillä (jopa kerran kuukaudessa) annosteltuna kuin ensimmäisissä tutkimuksissa (kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa) joillakin potilailla.

Syöpäpotilailla darbepoetiini alfaa verrattiin ensin lumelääkkeeseen kahdessa tutkimuksessa, joihin osallistui 669 potilasta. Heille annettiin solunsalpaajahoitoa eri tyyppisiin syöpiin, kuten keuhkosyöpään, myeloomaan tai lymfoomaan. Tärkein tehokkuuden mittari oli verensiirtoa tarvitsevien potilaiden määrän väheneminen. Verensiirto voi tilapäisesti lisätä punasolujen määrää. Solunsalpaajahoitoa saavista syöpäpotilaista ne potilaat, jotka saivat darbepoetiini alfaa, tarvitsivat vähemmän verensiirtoja kuin lumelääkkeellä hoidetutu potilaat.

#### *IV.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät tuntemattomat asiat*

Sen jälkeen, kun tutkimukset darbepoetiini alfalla aloitettiin, Amgenin tukemiin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut noin 18 600 munuaistautipotilasta ja 6 700 syöpäpotilasta. Perustuen tähän ja markkinoidulla tuotteella tapahtuneiden potilasaltistusten suureen määrään (yhteensä yli 4,4 miljoonaa vuotta) darbepoetiini alfan saatua myyntiluvan vuonna 2001, darbepoetiini alfa -hoidon hyödyt ovat hyvin tiedossa.

#### VI.2.4 Yhteenveto turvallisuusasioista

##### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Tunnetut asiat	Estettävyys
Korkea verenpaine (hypertensio, mukaan lukien hypertensiivinen kriisi)	Korkeasta verenpaineesta kärsii noin 80 % kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ja 40 % syöpäpotilaista. Kliinisissä tutkimuksissa darbepoetiini alfa -hoidon haittavaikutuksena havaittiin korkea verenpainetta $\geq 1/10$ potilaasta, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta, ja $< 1/10$ syöpäpotilaasta. Verenpaineen nousu voi johtua nopeasta veren hemoglobiinin (punasolujen) noususta, ja se on myös tunnettu haittavaikutus monissa syöpälääkityksissä. Korkea verenpaine voi aiheuttaa terveysongelmia, kuten sydänsairauksia, aivohalvauksen ja kroonisen munuaissairauden pahenemisen.	Potilaat eivät saa ottaa darbepoetiini alfaa, jos heillä on korkea verenpaine, jota ei hoideta lääkellä. Verenpainetta on valvottava usein darbepoetiini alfa -hoidon aikana etenkin hoidon alussa potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus. Potilaan on kerrottava lääkärille, jos oireisiin kuuluu mm. voimakasta päänsärkyä, uneliaisuutta, sekavuutta, näkökyvyn ongelmia, pahoinvointia, oksentelua tai kohtauksia (kouristuksia), koska ne voivat olla merkki hyvin korkeasta verenpaineesta. Lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
Verihyytymät (tromboemboliset tapahtumat) (munuaistautipotilaiden laskimoissa)	Kroonisesta munuaissairaudesta kärsivillä potilailla, joilla on ollut verihyytymä tai jotka ovat olleet leikkauksessa tai liikuntakyvyttömiä pitkän aikaa, sekä syöpäpotilailla on kohonnut verihyytymien riski. Säärilaskimot ovat yleisin verihyytymien muodostumispaikka (syvä laskimotukos). Verihyytymästä voi kuitenkin irrota osia, ja ne voivat kulkeutua muualle elimistöön. Keuhkojen verihyytymät voivat aiheuttaa hengityshäiriöitä, jotka vaativat sairaalahoitoa tai johtavat kuolemaan. Tutkimustietojen perusteella verihyytymiä pidetään darbepoetiini alfan harvinaisena haittavaikutuksena potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, ja yleisenä haittavaikutuksena	Verihyytymien muodostuminen voi liittyä siihen, kuinka nopeasti hemoglobiini (veren punasolupitoisuus) korjautuu, sekä korkeaan veren hemoglobiinitasoon. Sen vuoksi lääkäri ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella. Terveet ihmiset eivät saa käyttää darbepoetiini alfaa, koska se voi aiheuttaa verisuoniongelmiä.

syöpäpotilailla.

Sivu 1/3

### Tärkeät tunnistetut riskit (jatkuu)

Riski	Tunnetut asiat	Estettävyys
Kohtaukset (kouristukset)	Kouristuksia voi ilmetä potilailla, joiden tilaan kuuluu vaarallisen korkea verenpaine, äkillinen valtimopaineen nousu, infektio tai epilepsia. Kouristukset voivat liittyä myös syöpäkasvaimiin tai aivoverenvuotoon sekä solunsalpaajahoittoon, joka annetaan suoraan aivonesteeseen ja selkäyttimeen. Kouristukset voivat aiheuttaa loukkaantumisen ja tilan (epileptinen sarjakohtaus), joka voi johtaa kuolemaan tai pysyvään invalideettiin. Tutkimustietojen perusteella kouristuksia pidetään darbepoetiini alfa -hoidon harvinaisena haittavaikutuksena.	Potilaan on kerrottava lääkärille, jos hänellä on ollut epilepsiaa tai kouristuksia. Darbepoetiini alfaa on käytettävä harkiten, ja lääkärin on valvottava potilasta tarkasti varhaisten neurologisten oireiden varalta. Kohtausten ja hemoglobiinin korjautumisnopeuden välinen suhde on epävarma. Tärkeää on kuitenkin se, että lääkäri ja potilas noudattavat darbepoetiini alfan annostusohjeita ja että hemoglobiinitasoa valvotaan säännöllisesti.
Allergiset reaktiot (yliherkkyys)	Darbepoetiini alfan aiheuttamat allergiset reaktiot voivat sisältää ihottumaa ja kutinaa. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä vakavia reaktioita, kuten kasvojen ja kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia, jotka voivat johtaa kuolemaan, jos niitä ei hoideta heti. Tutkimustietojen perusteella allergisia reaktioita pidetään darbepoetiini alfa -hoidon erittäin yleisenä haittavaikutuksena. Klinikalla on ilmennyt vakavia reaktioita.	Potilaat, joilla on aiemmin havaittu reaktioita darbepoetiini alfaa, muita erytropoieesia stimuloivia aineita tai tämän lääkkeen muita aineosia kohtaan, eivät saa ottaa darbepoetiini alfaa. Lateksiallergiasta kärsivien ihmisten on tiedettävä, että esitäytetyn ruiskun neulan suojuksen sisältää lateksin johdannaisia. Vaikka allergisten reaktioiden esiintyvyyttä ei voida ennustaa, seuraukset voidaan minimoida suorittamalla asianmukaiset varotoimet.
Darbepoetiini alfan vasta-aineet, jotka lopettavat elimistön punasolujen tuotannon tai heikentävät sitä munuaispotilailla (vasta-aineiden aiheuttama PRCA)	Puhdas punasoluaplasia (PRCA) aiheuttaa vakavaa anemiamia, jonka oireita ovat epätavallinen väsymys ja energianpuute. Jos potilaalla on darbepoetiini alfan tai muun erytropoieesia stimuloivan aineen vasta-aineiden aiheuttama puhdas punasoluaplasia, hän ei voi käyttää tätä lääkettä, ja punasolujen määrää on lisättävä	Darbepoetiini alfaa ei saa käyttää C-hepatiitti-infektiosta johtuvan anemian hoitoon. Jos potilas ei reagoi darbepoetiini alfa -hoitoon, syy on määritettävä testeillä. Tähän voi kuulua puhtaan punasoluaplasian merkkien tarkistus luuytimestä. Jos tulos on positiivinen, erytropoieesia stimuloivien aineiden vasta-ainetesti on tehtävä. Potilaita, joilla

verensiirroilla. Hyvin harvoilla darbepoetiini alfaa ottavilla potilailla on ollut darbepoetiini alfan tai muun erytropoieesia stimuloivan aineen vasta-aineiden aiheuttama puhdas punasoluaplasia. Näillä potilailla on ollut pääasiassa krooninen munuaisten vajaatoiminta, ja heille on annettu darbepoetiini alfaa ihon alle tai heillä on ollut C-hepatiitti, jota on hoidettu interferonilla ja ribaviriinilla.	on näitä vasta-aineita, ei saa hoitaa enää darbepoetiini alfalla tai muulla erytropoieesia stimuloivalla aineella, koska vasta-aineet voivat reagoida kaikkiin näihin lääkkeisiin.
---	--

Sivu 2/3

### Tärkeät tunnistetut riskit (jatkuu)

Riski	Tunnetut asiat	Estettävyys
Aivohalvaukset tai ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt munuaispotilailla (aivoverisuonihäiriö)	Aivohalvaukset voivat johtua verenvuodosta tai verihyytymistä aivoissa ja aiheuttaa tilapäisen tai pysyvän invaliditeetin tai kuoleman. Aivohalvauksen riski on kohonnut potilailla, joilla on diabetes, korkea verenpaine tai veren hyytymishäiriöitä, sekä iäkkäillä potilailla. Aivohalvauksen riski havaittiin potilastutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta (ei dialyysiä) ja diabetes ja joita hoidettiin darbepoetiini alfalla tällä hetkellä suositeltua korkeammalle hemoglobiinitasolle. Prosentuaalisesti suuremmalle määrälle darbepoetiini alfalla hoidettuja potilaita (5 %) tuli aivohalvaus verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (3 %).	Aivohalvauksen ja hemoglobiinitason välinen suhde on epävarma. Riski kuitenkin havaittiin, kun darbepoetiini alfaa annosteltiin hemoglobiinin korjaamiseksi nykyisiä suosituksia korkeammalle tasolle. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
Hyytymät kirurgisella alueella, jonka kautta dialyysipotilas yhdistetään dialyysilaitteeseen (verisuoniyhteyden tromboosi)	Verihyytymän aiheuttama tukos dialyysipotilaan ja dialyysilaitteen välisellä liitännäalueella voi tarkoittaa sitä, että potilaan on saatava dialyysi muulla tavalla, kuten keskustatetrilla, jolloin infektion riski on kohonnut, tai suoraan vatsaan (peritoneaalidialyysi). Jos tukos on pysyvä, tukoksen avaamiseksi	Dialyysiyhteyden tukosten ja hemoglobiinitason välinen suhde on epävarma. Riski kuitenkin havaittiin, kun erytropoieesia stimuloivaa ainetta annosteltiin hemoglobiinin ylläpitämiseksi nykyisiä suosituksia korkeammalla tasolla. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita

saatetaan tarvita leikkaus tai toimenpide. Kohonnut tukoksen riski havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa dialyysipotilaille annettiin muuta erytropoieesia stimuloivaa ainetta, jotta saavutettaisiin nykyisiä suosituksia korkeampi hemoglobiinitaso.	ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
---	--

Sivu 3/3

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Tunnetut asiat
Heikentynyt veren virtaus sydämeen (aiheuttaen esimerkiksi sydänkohtauksen) munuaispotilailla (iskeeminen sydänsairaus, mukaan lukien sydäninfarkti)	Tutkimustulosten perusteella sydänsairautta, jonka aiheuttaa veren heikentynyt virtaus sydämeen, mukaan lukien sydänkohtaukset, pidetään mahdollisena riskinä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tutkimustuloksista havaittiin myös vakavien sydän- ja verisuoniongelmiä (vakavien kardiovaskulaaritapahtumien) kohonnut riski potilailla, joille annettiin muuta erytropoieesia stimuloivaa ainetta kuin darbepoetiini alfaa hemoglobiinitasojen nostamiseksi suurimman suositellun tason yläpuolelle verrattuna potilaisiin, joiden hemoglobiinitasot pidettiin suositelluilla tasoilla. Sydänkohtausten kohonnutta riskiä ei kuitenkaan havaittu potilastutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli krooninen munuaissairaus (jota ei hoidettu dialyysillä) ja diabetes ja joita hoidettiin darbepoetiini alfalla tällä hetkellä suositeltua korkeammalle hemoglobiinitasolle. Sydäntapahtumien ja hemoglobiinitason välinen suhde on epävarma. Riski kuitenkin havaittiin, kun muita erytropoieesia stimuloivia aineita kuin darbepoetiini alfaa annosteltiin hemoglobiinin korjaamiseksi nykyisiä suosituksia korkeammalle tasolle. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
Sydämen vajaatoiminta munuaispotilailla (sydämen vajaatoiminta)	Sydämen vajaatoimintaa pidetään mahdollisena riskinä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joille on annettu darbepoetiini alfaa. Tulos perustuu samoihin tutkimuksiin kuin edellä mainitut tulokset iskeemisen sydänsairauden riskistä. Sydämen vajaatoiminnan kohonnutta riskiä ei kuitenkaan havaittu potilastutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli krooninen munuaissairaus (jota ei hoidettu dialyysillä) ja diabetes ja joita hoidettiin darbepoetiini alfalla tällä hetkellä suositeltua korkeammalle hemoglobiinitasolle. Kuten edellä on mainittu, sydäntapahtumien ja hemoglobiinitason välinen suhde on epävarma. Riski kuitenkin havaittiin, kun muita erytropoieesia stimuloivia aineita kuin darbepoetiini alfaa annosteltiin hemoglobiinin korjaamiseksi nykyisiä suosituksia korkeammalle tasolle. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.

Aivohalvaukset tai ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt syöpäpotilailla (aivoverisuonihäiriö)	Keuhkosyöpäpotilaille tehdyn tutkimuksen tulosten perusteella aivohalvauksia pidetään mahdollisena riskinä syöpäpotilailla. Tutkimuksessa havaittiin pieni ero aivoverisuonihäiriöissä darbepoetiini alfaa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Kun useiden syöpäpotilaille tehtyjen tutkimusten tuloksia arvioitiin yhdessä, näistä tapahtumista kärsivien potilaiden välillä ei kuitenkaan havaittu prosentuaalista eroa, annettiinpa heille darbepoetiini alfaa tai lumelääkettä. Keuhkosyöpäpotilaille tehdyssä tutkimuksessa (ks. ed.) riski havaittiin, kun darbepoetiini alfaa annosteltiin hemoglobiinin korjaamiseksi nykyisiä suosituksia korkeammalle tasolle. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
--	---

Sivu 1/2

### Tärkeät mahdolliset riskit (jatkuu)

Riski	Tunnetut asiat
Kuolema tai syöpäkasvaimen eteneminen/uusiutumisen potilailla, joilla on tai on ollut syöpä	Kliinisten tutkimustulosten perusteella kuolemaa ja syöpäkasvaimen etenemistä/uusiutumista pidetään mahdollisena riskinä. Tutkimuksissa darbepoetiini alfaa tai muuta erytropoiesia stimuloivaa ainetta annosteltiin syöpäpotilaille, joilla ei ollut anemiaa solunsalpaajahoidosta, tai jotta hemoglobiinitasot saatiin nostettua suositeltuja korkeammille tasoille. Darbepoetiini alfa voi teoriassa lisätä verisolujen määrää ja edistää syöpäsolujen kasvua. Eläimillä sekä normaaleilla soluilla ja syöpäsoluilla tehdyt tutkimukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että darbepoetiini alfalla olisi suora vaikutus syöpään. Myöskään kliiniset tutkimukset, joissa darbepoetiini alfaa on annosteltu potilaille ohjeen mukaan, eivät ole osoittaneet kuoleman tai tuumorin etenemisen/uusiutumisen kohonnutta riskiä. Sen vuoksi lääkärin ja potilaan on tärkeä noudattaa darbepoetiini alfan annostusohjeita ja pitää hemoglobiinitasot suositellulla alueella.
Darbepoetiini alfan vasta-aineet, jotka lopettavat elimistön punasolujen tuotannon tai heikentävät sitä syöpäpotilailla (vasta-aineiden aiheuttama PRCA)	Vasta-aineiden aiheuttamaa puhdasta punasoluaplasiaa pidetään mahdollisena riskinä syöpäpotilailla, koska darbepoetiini alfan vasta-aineita voi mahdollisesti muodostua näillä potilailla samalla tavalla kuin potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus. Syöpäpotilailla ei kuitenkaan ole raportoitu selkeitä vasta-aineiden aiheuttamia puhdas punasoluaplasia -tapauksia.

Sivu 2/2

### Puuttuvat tiedot

Riski	Tunnetut asiat
Rajalliset tiedot raskaana olevista tai imettävistä	Raskaana olevia tai imettäviä naisia ei ollut mukana darbepoetiini alfa -tutkimuksissa eikä tiedetä, siirtyykö darbepoetiini alfa rintamaitoon. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät osoita, että darbepoetiini alfalla olisi suorita haitallisia vaikutuksia raskauteen, synnytykseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

Rajalliset tiedot lapsipotilaista ja murrosikäisistä potilaista, joilla on krooninen munuaissairaus	<p>Mahdollista riskiä ihmisillä ei kuitenkaan tunneta näissä tilanteissa. Sen vuoksi lääkärin on harkittava tarkkaan, määrääkö hän darbepoetiini alfaa raskaana olevalle. Koska monet lääkkeet pystyvät siirtymään ihmisen rintamaitoon, imettävät naiset eivät saa ottaa darbepoetiini alfaa.</p> <p>Darbepoetiini alfa on hyväksytty käytettäväksi lapsilla ja murrosikäisillä, joilla on kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva anemia. Darbepoetiini alfaa on tutkittu rajallisella määrällä murrosikäisiä ja lapsia iältään <math>\geq 1</math> vuotta. Darbepoetiini alfan turvallisuus näillä potilailla on ollut samanlainen kuin aikuispotilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Darbepoetiini alfan turvallisuutta alle 1-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu.</p>
---	---

Sivu 1/2

### Puuttuvat tiedot (jatkuu)

Riski	Tunnetut asiat
Rajalliset tiedot potilaista, jotka eivät reagoi hyvin darbepoetiini alfaan (hypo-responderit)	Hypo-responderit ovat potilaita, joiden hemoglobiinitasot eivät nouse asianmukaiselle tasolle, vaikka heitä hoidetaan darbepoetiini alfalla tai muulla erytropoieesia stimuloivalla aineella. Näillä potilailla on todettu olevan kohonnut kuoleman tai vakavan sydän-/verisuoniongelmien (kardiovaskulaaritapahtumien) riski verrattuna potilaisiin, jotka reagoivat hyvin erytropoieesia stimuloiviin aineisiin. Erytropoieesia stimuloivan aineen annos ei vaikuta olevan tämän kohonneen riskin syy. Erytropoieesia stimuloivalla aineella saatavan huonon hoitovasteen sekä kuoleman tai vakavien kardiovaskulaaritapahtumien välillä on ilmeinen suhde, mutta syytä siihen ei tiedetä.
Rajalliset turvallisuustiedot munuaispotilailla, jotka saavat suuria annoksia darbepoetiini alfaa	Darbepoetiini alfaa voidaan annostella kerran viikossa, kerran 2 viikossa tai kerran kuukaudessa hemoglobiinitasojen korjaamiseksi ja ylläpitämiseksi potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja joita ei hoideta dialyysillä. Muita turvallisuusasioita ei ole havaittu potilailla, joille annostellaan darbepoetiini alfaa kerran kuukaudessa, joskin tutkittuna on vähemmän potilaita kuin kerran viikossa tai kerran 2 viikossa annostelun saavat potilaat, ja he saattavat tarvita keskimääräistä viikkoannosta suuremman annoksen.

Sivu 2/2

#### VI.2.5 Yhteenveto turvallisuusasioiden vaatimista riskien lisäminimointitoimenpiteistä

Darbepoetiini alfalle ei ole riskien lisäminimointitoimenpiteitä.

#### VI.2.6 Suunniteltu myyntiluvan jälkeinen kehityssuunnitelma



**Myyntiluvan jälkeiseen kehityssuunnitelmaan kuuluvat tutkimukset**

**Taulukko 1. Suunniteltu myyntiluvan jälkeinen tehon ja turvallisuuden kehityssuunnitelma**

Tutkimus/toiminta (mukaan lukien tutkimusnumero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuus- tai tehokkuusasiat	Tila	Väliaikaisten tai lopullisten tulosten suunniteltu esitysajankohta
Tutkimus 20070782 Satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumevertailututkimus, jolla arvioidaan darbepoetiini alfan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa. Lääkettä annetaan 500 µg kerran 3 viikossa anemiapotilaille, joilla on pitkälle edennyt ei-pienisoluiainen keuhkosyöpä ja jotka saavat useita solunsalpaajahoitojaksoja.	Osoitetaan, että darbepoetiini alfa ei ole huonompi kuin lumelääke liittyen kokonaiselinaikaan ja etenemisvapaaseen elinaikaan, ja osoitetaan, että darbepoetiini alfa on parempi kuin lumelääke veren punasolusiiirtojen määrän pienentämisessä. Lisäksi arvioidaan muita turvallisuus- ja tehokkuusparametreja.	Kuolema ja/tai syöpäkasvaimen eteneminen tai uusiutuminen syöpäpotilailla; verihyytymät; aivohalvaus / ohimenevä aivoverenkiertohäiriö; potilaat, jotka eivät reagoi hyvin darbepoetiini alfaan	Käynnissä	Loppuraportin arvioitu ajankohta: 2019
Tutkimus 20050256: Satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa arvioidaan de novo kerran viikossa ja kerran 2 viikossa annosteltava darbepoetiini alfa anemian korjaamiseksi lapsipotilailla, joilla on krooninen munuaissairaus ja joita hoidetaan ja ei hoideta dialyysillä.	Testataan, voidaanko kerran viikossa ja kerran 2 viikossa annosteltavalla darbepoetiini alfalla korjata hemoglobiinipitoisuuksia 1–18-vuotiailla potilailla. Lisäksi näillä potilailla arvioidaan darbepoetiini alfan turvallisuutta, siedettävyyttä ja annostasoa sekä hemoglobiinipitoisuuksia ja elämänlaatua tutkimusjakson aikana. Lopuksi arvioidaan darbepoetiini alfan tasoja veressä < 6-vuotiailla potilailla.	Turvallisuus ja teho lapsilla ja murrosikäisillä sekä farmakokinetiikka < 6-vuotiailla lapsilla	Käynnissä	Loppuraportin arvioitu ajankohta: 2016

Taulukko 1. Suunniteltu myyntiluvan jälkeinen tehon ja turvallisuuden kehityssuunnitelma

Tutkimus/toiminta (mukaan lukien tutkimusnumero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuus- tai tehokkuusasiat	Tila	Väli aikaisten tai lopullisten tulosten suunniteltu esitysajankohta
Tutkimus 20110226: Satunnaistettu kaksoissokkoutettu vaiheen III rinnakkaisryhmillä toteutettava monikeskustutkimus, jossa arvioidaan titrattuja darbepoetiini alfa -annoksia hemoglobiinitason $\geq 10,0$ g/dl ylläpitämiseksi (Yhdysvalloissa sovellettavien lääkkeenmääräämistietojen mukaan) verrattuna mataliin darbepoetiini alfa -annoksiin potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus ja anemia ja joita ei hoideta dialyysillä eivätkä he ole saaneet erytropoieesia stimuloivaa ainetta äskettäin.	Arvioidaan punasolusiirtoja tarvitsevien potilaiden määrä kummassakin darbepoetiini alfan annosteluryhmässä, ja arvioidaan millainen ero on punasolusiirtoja tarvitsevien potilaiden määrissä näiden kahden annosteluryhmän välillä. Lisäksi arvioidaan muita tietoja punasolusiirroista sekä hemoglobiinipitoisuuksia ja darbepoetiini alfa -annoksia näiden kahden annosteluryhmän välillä. Lisäksi kuvataan darbepoetiini alfan turvallisuusprofiilia, mukaan lukien haittatapahtumat ja määritettyjen kiinnostavien kliinisten tapahtumien ilmeneminen.	Tunnistetut ja mahdolliset riskit	Käynnissä	Loppuraportin arvioitu ajankohta: 2017
Kliinisten tutkimustietojen uudelleenanalyysin meta-analyysi koskien hemoglobiinitasoja ja erytropoieesia stimuloivan aineen annoksia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla	Analysoidaan olemassa olevia tutkimustietoja darbepoetiini alfa -annoksen tai hemoglobiinipitoisuuksien ja kuolleisuuden/kardiovaskulaaritulosten välisen suhteen tutkimiseksi. Hemoglobiinipitoisuuksien ja näiden tulosten välistä suhdetta tutkitaan lisää diabetesta sairastavien ja sairastamattomien potilaiden alaryhmissä ottaen huomioon dialyysitilan.	Munuaispotilaille annosteltuihin suuriin annoksiin liittyvä turvallisuus	Käynnissä	Ensimmäisen vaiheen tulosten ja toisen vaiheen metodiikan arvioitu ajankohta: helmikuu 2014
20110125 ESA APPRISE -onkologiaohjelman erytropoieesia stimuloivien aineiden	Erytropoieesia stimuloivien aineiden (ESA) käytön arviointi mittaamalla ESAn käytön määrää potilailla, jotka saavat	ESAn käyttö (vaatimus Yhdysvalloissa)	Käynnissä	Tiedot lähetetään Yhdysvaltain elintarvike- ja

käyttömallit (Yhdysvaltain vaatima  
riskien määrittämis- ja lievennysstrategia)

myelosuppressiivista solunsalpaajahoidosta, ja  
tähän liittyviä parametreja

lääkevirastolle  
(FDA) ennalta  
määritetyn  
aikataulun  
mukaisesti  
(loppuraporttia ei  
tuoteta)

Sivu 2/2

### **Myyntiluvan ehtona olevat tutkimukset**

Mikään edellä mainituista tutkimuksista ei ole ehto myyntiluvulle.

*VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman muutoksista ajankohdan mukaan*  
Erilliset riskienhallintasuunnitelmat luodaan nefrologisille ja onkologisille käyttöaiheille (versiot 1.0–3.0 molemmille). Nämä riskienhallintasuunnitelmat on vahvistettu ja päivitetty tässä asiakirjassa (versio 4).

**Taulukko 2. Riskienhallintasuunnitelman merkittävät muutokset ajankohdan mukaan**

Versionu mero	Pvm	Turvallisuusasiat	Kommentit
<i>Nefrologian riskienhallintasuunnitelma</i>			
1.0	5.12.2008	<p><u>Tunnistetut riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertensio</li> <li>• Laskimoiden tromboemoliset tapahtumat</li> <li>• Kouristukset</li> <li>• Allergiset reaktiot (yliherkkyys)</li> <li>• Vasta-aineiden aiheuttama puhdas punasoluaplasia</li> </ul> <p><u>Mahdolliset riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iskeeminen sydänsairaus, mukaan lukien sydäninfarkti</li> <li>• Sydämen vajaatoiminta</li> <li>• Aivoverisuonten verenvuototilat ja iskeemiset tilat</li> <li>• Verisuoniyhteyden tromboosi</li> </ul> <p><u>Puuttuvat tiedot</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raskaus</li> <li>• Imettävät äidit</li> <li>• Käyttö vanhuksilla</li> <li>• Käyttö lapsilla</li> <li>• Hyporesponderit</li> </ul>	<p>Hypertension ja tromboemolisten tapahtumien riskejä havaittiin kliinisten tutkimustietojen analyysissä. Kouristusten, yliherkkyysreaktioiden ja vasta-aineiden aiheuttaman puhtaan punasoluaplasian riskejä havaittiin myyntiluvan jälkeisten tietojen analyysissä. Mahdolliset riskit määritettiin kliinisistä tutkimustiedoista.</p>
2.0	28.7.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aivoverisuonten verenvuototila ja iskeemiset tilat muutettiin mahdollisesta riskistä tunnistetuksi riskiksi</li> <li>• Nefrogeeninen systeeminen fibroosi ja kuolleisuus potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen sairaus, lisättiin mahdollisiin riskeihin.</li> <li>• Eri valmistusprosesseihin liittyvät riskit (pullojen roller-järjestelmä vs. suurikapasiteettinen tuotanto) poistettiin.</li> </ul>	<p>Aivoverisuoniin liittyvä riski poistettiin ja kuolleisuusriski lisättiin perustuen TREAT-tuloksiin.</p> <p>Nefrogeeninen systeeminen fibroosi lisättiin säännöllisesti julkaistavan turvallisuuskatsauksen (PSUR) riskien tunnistuksen mukaisesti.</p> <p>Valmistukseen liittyviä riskejä muutettiin, koska käytössä on vain suurikapasiteettinen tuotanto.</p>

**Taulukko 2. Riskienhallintasuunnitelman merkittävät muutokset ajankohdan mukaan**

Versionu mero	Pvm	Turvallisuusasiat	Kommentit
<i>Nefrologian riskienhallintasuunnitelma (jatkuu)</i>			
3.0	14.12.2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verisuoniyhteyden tromboosi muutettiin mahdollisesta tunnistetuksi riskiksi</li> <li>Hypertensiivinen kriisi lisättiin hypertension tunnistetun riskin kuvaukseen.</li> <li>Nefrogeeninen systeeminen fibroosi poistettiin mahdollisista riskeistä.</li> </ul>	<p>Verisuoniyhteyden tromboosia muutettiin lumevertailututkimuksen tulosten perusteella.</p> <p>Vakavaa hypertensiota havaittiin potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus. Nefrogeenisen systeemisen fibroosin esiintyvyys oli matala (3 yhdeksässä vuodessa).</p>
<i>Onkologian riskienhallintasuunnitelma</i>			
1.0	Huhtikuu 2005	<p><u>Kiinnostavat alueet</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tromboottiset tapahtumat</li> <li>Immunogeenisuus positiivisten vasta-aineiden sitoutumisena erytropoietiiniin ja puhtaaseen punasoluaplasiaan.</li> <li>Elinaika ja tuumorin eteneminen</li> </ul>	<p>Tromboottiset tapahtumat ja elinaikaan / tuumorin etenemiseen liittyvät riskit perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin.</p> <p>Immunogeenisuusriski perustuu muun erytropoiesia stimuloivan aineen tuloksiin. Tapauksia ei havaittu syöpäpotilailla, joille annosteltiin darbepoetiini alfaa.</p>
2.0	8.6.2009	<p><u>Tunnistetut riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertensio</li> <li>Tromboemboliset tapahtumat (aiemmin ”tromboottiset tapahtumat”)</li> <li>Kouristukset</li> <li>Allergiset reaktiot (yliherkkyys)</li> </ul> <p><u>Mahdolliset riskit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasta-aineiden aiheuttama puhdas punasoluaplasia</li> <li>Aivoverisuonihäiriöt</li> <li>Kasvanut kuolleisuus ja haitalliset tuumoritulokset</li> </ul> <p><u>Puuttuvat tiedot</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Raskaus</li> <li>Imettävät äidit</li> <li>Käyttö lapsilla</li> <li>Hyporesponderit</li> </ul>	<p>Uuden riskienhallintasuunnitelman perusteella aiemmat kiinnostuksen alueet luokiteltiin riskeiksi. Vasta-aineiden aiheuttama puhdas punasoluaplasia muutettiin tunnistetusta mahdolliseksi riskiksi. Uusia tunnistettuja ja mahdollisia riskejä lisättiin perustuen kliinisiin tutkimuksiin ja myynnin jälkeisiin tietoihin.</p> <p>Puuttuvat tiedot päivitettiin sisältämään hyporesponderit.</p>

**Taulukko 2. Riskienhallintasuunnitelman merkittävät muutokset ajankohdan mukaan**

Versionu mero	Pvm	Turvallisuusasiat	Kommentit
<i>Yhdistetty nefrologian/onkologian riskienhallintasuunnitelma</i>			
4	8.10.2013	<ul style="list-style-type: none"><li>• Turvallisuus suuremmilla annoksilla lisätty nefrologian käyttöaiheen puuttuvana tietona</li><li>• Käyttö vanhuksilla poistettu puuttuvista tiedoista (aiemmin nefrologian käyttöaihe)</li><li>• Nefrologian käyttöaiheen riskin nimitys muutettu ”aivoverisuonten verenvuototilat ja iskeemiset tilat” -nimityksestä ”aivoverisuonihäiriöt” -nimitykseksi</li></ul>	<p>Euroopan lääkeviraston (EMA) vaatima muutos lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksyttyä Aranesp®-valmisteen kerran kuukaudessa tapahtuvan annostelun vaihtelun 108.</p> <p>lääkkäät potilaat ovat hyvin edustettuina altistuksessa molempien käyttöaiheiden osalta.</p> <p>Aivoverisuonihäiriöiden riskin kuvaus on päivitetty käyttöaiheiden mukaisesti.</p>

Sivu 3/3