

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů. dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým

z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

Vsouvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů

(Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 10 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/001 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/002 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/033 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů. dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 15 µg Nespo injekčním roztokem v 0,375 ml (40 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/003 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/004 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/034 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první revize: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů.

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
Místo vpichu	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficience erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný

Hydrogenfosforenan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 20 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechno léčivé přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechno nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/005 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/006 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/035 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespo s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný

Hydrogenfosforenan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky se 30 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/007 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/008 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/036 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3

týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky se 40 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/009 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/010 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/037 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3

týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 50 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Křídlo jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztoku přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/011 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/012 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/038 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresse nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 60 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/013 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/014 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/039 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mikrogramů darbepoetinu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný

Hydrogenfosforenan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 80 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/015 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/016 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/040 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první revize: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 100 mikrogramů injekční roztok přípravku v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru. Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým

z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů

(Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua

jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným

nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny).

Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky se 100 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/017 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/018 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/041 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 130 mikrogramů injekční roztok přípravku v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 130 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní onemocnění	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je

etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrozličnějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané

akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenčan sodný
Hydrogenfosforenčan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky se 130 µg Nespo injekčním roztokem v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/069 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/070 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/071 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 150 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů s chronickým selháváním ledvin, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erytropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní onemocnění	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní onemocnění	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odběru vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3

týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky se 150 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/019 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/020 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/042 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 300 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým

z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté $\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem

plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní onemocnění	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 300 µg Nespo injekčním roztokem v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/021 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/022 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/043 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 500 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo se dodává připravený k okamžitému použití v předplněné injekční stříkačce. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případech, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli. I

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI; 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři předplněné injekční stříkačky s 500 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky mohou být v balení v blistru (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční stříkačky jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jednou injekční stříkačkou nepodávejte více než jednu dávku. Všechno léčivé přípravek zbývající v předplněné injekční stříkačce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechno nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/031 Balení s blistrem 1 ks
EU/1/01/184/032 Balení s blistrem 4 ks
EU/1/01/184/044 Balení bez blistru 1 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo je dodáván v injekčních lahvičkách. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny (µg/jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou

týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny, by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto

pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrozličnějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři injekční lahvičky z čirého skla s pryžovou zátkou s 15 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (15 µg/ml).

Stříkačky mohou být v balení s blistrem (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční lahvičky jsou vyrobeny ze skla typu 1 a jsou uzavřeny pryžovými zátkami pokrytými fluorovaným polymerem.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Z jedné injekční lahvičky nepodávejte více než jednu dávku. Všechny léčivé přípravky zbývající v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/023 Balení 1 ks
EU/1/01/184/024 Balení 4 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 25 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo je dodáván v injekčních lahvičkách. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnižší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny (µg/jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou

týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny, by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie; prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři injekční lahvičky z čirého skla s pryžovou zátkou s 25 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (25 µg/ml).

Stříkačky mohou být v balení s blistrem (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční lahvičky jsou vyrobeny ze skla typu 1 a jsou uzavřeny pryžovými zátkami pokrytými fluorovaným polymerem.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Z jedné injekční lahvičky nepodávejte více než jednu dávku. Všechny léčivé přípravky zbývající v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/025 Balení 1 ks
EU/1/01/184/026 Balení 4 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo je dodáván v injekčních lahvičkách. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnižší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny (µg/jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou

týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny, by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erythropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erythropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erythropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erythropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto

pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pocíťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficience erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři injekční lahvičky z čirého skla s pryžovou zátkou s 40 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (40 µg/ml).

Stříkačky mohou být v balení s blistrem (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční lahvičky jsou vyrobeny ze skla typu 1 a jsou uzavřeny pryžovými zátkami pokrytými fluorovaným polymerem.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Z jedné injekční lahvičky nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/027 Balení 1 ks
EU/1/01/184/028 Balení 4 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie přípravkem Nespo by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Přípravek Nespo je dodáván v injekčních lahvičkách. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnižší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny (µg/jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou

týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny, by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto

pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pocíťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být přípravek Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahující jednu nebo čtyři injekční lahvičky z čirého skla s pryžovou zátkou s 60 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (60 µg/ml).

Stříkačky mohou být v balení s blistrem (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Injekční lahvičky jsou vyrobeny ze skla typu 1 a jsou uzavřeny pryžovými zátkami pokrytými fluorovaným polymerem.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Z jedné injekční lahvičky nepodávejte více než jednu dávku. Všechn léčivý přípravek zbývající v injekční lahvičce je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok přípravku Nespo zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte injekční lahvičku dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace a vstříkujte pomalu, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/029 Balení 1 ks
EU/1/01/184/030 Balení 4 ks

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 10 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 10 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako

jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 µg/kg byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odbírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($AUC[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $AUC(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $AUC(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 µg/kg dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 µg/kg týdně a 3 až 9 µg/kg každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 µg/kg darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid sodný

Polysorbát 80

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 10 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (25 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Krypt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztoku Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/045 1 kus
EU/1/01/184/057 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinu alfa (darbepoetin alfa) v 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým

z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů

(Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu

uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné,

v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 15 µg Nespo injekčním roztokem v 0,375 ml (40 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/046 1 kus
EU/1/01/184/058 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 20 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 20 mikrogramů darbepoetinu alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie; prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 μg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 $\mu\text{g/kg}$ jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 μg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 $\mu\text{g/kg}$ u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 μg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrozličnějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 20 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (40 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/047 1 kus
EU/1/01/184/059 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 30 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 30 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erytropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 30 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/048 1 kus
EU/1/01/184/060 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinu alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětské pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětské pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie; prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinativního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera se 40 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/049 1 kus
EU/1/01/184/061 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 50 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnů nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem

plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erythropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 50 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (100 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/050 1 kus
EU/1/01/184/062 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinu alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO ($\text{IU}/\text{týden}$) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem

plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojitě slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 60 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/051 1 kus
EU/1/01/184/063 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 80 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 80 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnížší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnížší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinů v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erytropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrozličnějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 80 µg Nespo injekčním roztokem v 0,4 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/052 1 kus
EU/1/01/184/064 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 100 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 100 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem

plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkováním v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera se 100 µg Nespo injekčním roztokem v 0,5 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/053 1 kus
EU/1/01/184/065 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 130 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 130 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera se 130 µg Nespo injekčním roztokem v 0,65 ml (200 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/072 1 kus
EU/1/01/184/073 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 150 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 150 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g}/\text{týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážit vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie; prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté ($\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera se 150 µg Nespo injekčním roztokem v 0,3 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/054 1 kus
EU/1/01/184/066 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 300 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 300 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erytropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erytropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erytropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erytropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erytropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erytropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erytropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erytropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erytropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erytropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erytropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erytropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erytropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erytropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erytropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erytropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erytropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erytropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přidavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erytropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erytropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erytropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erytropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erytropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI: 0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erytropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erytropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erytropoetinu pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu, mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebírání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocyty, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorigenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 300 µg Nespo injekčním roztokem v 0,6 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechny léčivé přípravky zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/055 1 kus
EU/1/01/184/067 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nespo 500 mikrogramů, injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 500 mikrogramů darbepoetinum alfa (darbepoetin alfa) v 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa je vyroben genovou technologií v ovariálních buňkách čínského křečka (CHO-K1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba symptomatické anémie doprovázející chronické selhání ledvin u dospělých a u dětských pacientů..

Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním nemyeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Nespem by měla být zahajována lékařem se zkušenostmi ve výše uvedených indikacích.

Nespo(SureClick) se dodává připravený k okamžitému použití v předplněném peru. Předplněným perem lze Nespo podávat pouze subkutánně. Pokyny k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým selháním ledvin

Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta. Nespo má být podáváno buď subkutánně nebo intravenózně pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nedialyzovaných pacientů je upřednostňováno subkutánní podání z důvodu zamezení vpichů do periferních žil.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout vzestupu hemoglobinu o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny. V případě, že k němu dojde, je třeba upravit dávkování, jak je uvedeno.

Léčbu přípravkem Nespo rozdělujeme do dvou stupňů – na korekční a udržovací fázi: Pokyny jsou samostatné pro dospělé a dětské pacienty. Léčba dětských pacientů, mladších než 1 rok nebyla studována.

Dospělí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci je 0,45 µg/kg tělesné hmotnosti v jedné injekci podávaná jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka 0,75 µg/kg podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl (0,6 mmol/l) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup koncentrace hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Koncentrace hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebudou stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Udržovací fáze

V udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespa podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné koncentrace hemoglobinu udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anemie za použití co nejnížší schválené dávky Nespa.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdně nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dospělí pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát, dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii přípravkem Nespa jedenkrát týdně nebo jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní dávku přípravku Nespa (µg/týden) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 200. Úvodní dávku Nespa pro podávání jedenkrát za dva týdny

(μg /jedenkrát za dva týdny) lze určit vydělením celkové dávky r-HuEPO podané v průběhu dvou týdnů číslem 200. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat koncentrace hemoglobinu jednou každé 1-2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dětsí pacienti s chronickým selháním ledvin

Korekční fáze

Pro pacienty od 11 let je úvodní dávka pro subkutánní i intravenózní aplikaci $0,45 \mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti v jedné injekci podávána jednou týdně. V případě, že je lék podáván nedialyzovaným pacientům, může být zahajovací dávka $0,75 \mu\text{g/kg}$ podávána v jedné subkutánní injekci jednou za dva týdny. Pokud vzestup hemoglobinu není dostatečný (nižší než 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny) zvýšte dávku přibližně o 25%. Dávka nesmí být zvýšena častěji než jednou za čtyři týdny.

Pokud vzestup hemoglobinu je vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) za čtyři týdny, snižte dávku přibližně o 25%, podle rychlosti vzestupu. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Hodnotu hemoglobinu je nutné sledovat jednou každé 1-2 týdny, dokud nebude stabilní. V dalším průběhu je zapotřebí hemoglobin kontrolovat v delších intervalech.

Pro dětské pacienty od 1 do 10 let nejsou pokyny ke korekci hemoglobinu k dispozici.

Udržovací fáze

Pro dětské pacienty od 11 let v udržovací fázi je možno pokračovat s dávkami Nespa v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Dialyzovaným pacientům, kteří přecházejí z aplikace Nespa jedenkrát týdně na jedenkrát za dva týdny by měla být zpočátku podávána dávka odpovídající dvojnásobku dávky podávané jedenkrát týdně. Pokud je u nedialyzovaných pacientů dosaženo požadované koncentrace hemoglobinu dávkou jednou za dva týdny, může být Nespo podáván subkutánně jednou měsíčně, počáteční dávka přitom odpovídá dvojnásobku předchozí dávky podávané jednou za dva týdny.

Klinickými studiemi bylo prokázáno, že dětsí pacienti od 1 do 18 let léčení pomocí r-HuEPO dvakrát nebo třikrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát týdně a pacienti léčení pomocí r-HuEPO jedenkrát týdně mohou přejít na terapii Nespem jedenkrát za dva týdny. Úvodní týdenní nebo dvoutýdenní dětskou dávku Nespa ($\mu\text{g/týden}$) lze vypočítat vydělením celkové týdenní dávky r-HuEPO (IU/týden) číslem 240. Z důvodu individuálních rozdílů je dále zapotřebí provést titraci na optimální terapeuticky účinnou dávku pro daného pacienta. Pokud dochází k převedení léčby z r-HuEPO na Nespo, je zapotřebí kontrolovat hemoglobin jednou za každý 1 týden nebo 2 týdny a je nutné použít stejný způsob podání.

Dávkování by mělo být upravováno tak, aby byla udržena požadovaná koncentrace hemoglobinu.

Pokud je nutné dávku přizpůsobit, aby bylo možné hemoglobin udržet na žádoucích hodnotách, doporučuje se dávku upravit přibližně o 25%.

Pokud bude vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) v průběhu čtyř týdnů, snižte v závislosti na rychlosti vzestupu dávku asi o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), je třeba zvážit snížení dávky. Jestliže hemoglobin stále stoupá, dávka by měla být snížena přibližně o 25%. Pokud hemoglobin stoupá i po snížení dávky, léčba by měla být dočasně

vysazena, dokud se hladina hemoglobinu nezačne snižovat. V ten okamžik by měla být léčba znovu zahájena, a to dávkou přibližně o 25% nižší než předchozí dávka.

Je třeba pacienty pečlivě sledovat tak, aby byla zajištěna adekvátní kontrola symptomů anémie za použití co nejnižší schválené dávky Nespera.

Po každé změně dávky nebo dávkovacího intervalu je nutné kontrolovat koncentrace hemoglobinu po týdnu nebo každý druhý týden. Změna dávky během udržovacího období léčby by se neměla provádět častěji než jednou za dva týdny.

Při změně způsobu podání se musí použít stejná dávka a koncentrace hemoglobinu je nutné kontrolovat jednou každé 1-2 týdny, aby bylo možné případně upravit dávku a udržet hemoglobin na žádoucích hodnotách.

Léčba symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů s maligním nádorovým onemocněním

Pacientům s anémií (např. koncentrace hemoglobinu ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) by měl být přípravek Nespo aplikován subkutánní injekcí pro zvýšení hemoglobinu na hladinu ne vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Symptomy a následky anémie mohou být různé podle věku, pohlaví a celkové závažnosti nemoci; je nezbytné, aby lékař individuálně zvážil průběh nemoci a stav pacienta.

Z důvodu individuálních rozdílů mezi pacienty mohou být příležitostně pozorovány koncentrace hemoglobinu vyšší než požadované. Variabilita hodnot hemoglobinu by měla být řešena pomocí úprav dávkování, přičemž cílová hladina hemoglobinu je mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyvarovat se koncentrace hemoglobinu trvale vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l); níže je popsána úprava dávky v případě, kdy jsou pozorovány koncentrace hemoglobinu převyšující 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Doporučená úvodní dávka je 500 μ g (6,75 μ g/kg) podávaná jednou za tři týdny nebo podávání 2,25 μ g/kg tělesné hmotnosti jednou týdně. Není-li klinická odpověď pacienta (únava, koncentrace hemoglobinu) po 9 týdnech léčby dostatečná, nebude pravděpodobně další léčba účinná.

Léčba Nespem by měla být ukončena přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie.

Jakmile bylo u pacienta dosaženo terapeutického cíle, dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%, aby byla zajištěna hladina hemoglobinu na úrovni omezující symptomy anémie za použití nejnižší schválené dávky Nespera. Je třeba zvážit titraci dávky mezi 500 μ g, 300 μ g a 150 μ g.

Pacienti musí být pečlivě monitorováni, pokud koncentrace hemoglobinu převyší 12 g/dl (7,5 mmol/l), dávka by měla být snížena přibližně o 25-50%. Pokud hladina hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), léčba Nespem by měla být dočasně přerušena. Poté, co hladina hemoglobinu klesne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) nebo níže, léčba by měla být znovu zahájena dávkou o přibližně 25% nižší než předchozí dávka.

Bude-li během 4 týdnů vzestup hladiny hemoglobinu vyšší než 2 g/dl (1,25 mmol/l), dávka přípravku by měla být snížena o 25 až 50%.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na darbepoetin alfa, r-HuEPO nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Neuspokojivě léčená hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

U všech pacientů, zvláště během zahájení léčby přípravkem Nespo, je zapotřebí kontrolovat krevní tlak. Pokud je krevní tlak obtížně kontrolovatelný zavedením vhodných opatření, poklesu hemoglobinu může být dosaženo snížením nebo pozdržením dávky přípravku Nespo (viz bod 4.2).

Aby byla zaručena efektivní erytropoeza, měla by být u všech pacientů vyšetřena hladina železa, a to před léčbou i během léčby a mělo by být zváženo případné doplňkové podávání přípravků železa.

Absence odpovědi na léčbu přípravkem Nespo by měla být pobídkou k hledání příčiny. Nedostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12 snižuje účinnost erytropoesu stimulujících faktorů a měl by být upraven. Odpověď na terapii erythropoetinem může být také nepříznivě ovlivněna interkurentní infekcí, zánětlivým procesem nebo traumatem, okultní krevní ztrátou, hemolýzou, těžkou otravou hliníkem, vlastním hematologickým onemocněním nebo fibrózou kostní dřeně. Jako součást hodnocení by měl být posouzen počet retikulocytů. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny negativní odpovědi a pacient má retikulopenii, mělo by se zvážet vyšetření kostní dřeně. Jestliže je kostní dřeň shodná s PRCA, měl by být proveden test na anti-erythropoetinové protilátky.

Čistá aplasie červených buněk způsobená neutralizací anti-erythropoetinovými protilátkami byla hlášena v souvislosti s erytropoezu stimulujícími rekombinantními proteiny včetně darbepoetinu alfa. Tato hlášení se týkala převážně subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin. Tyto protilátky reagovaly křížově se všemi erythropoetinovými proteiny a pacienti s podezřením nebo potvrzenými neutralizujícími protilátkami k erythropoetinu by neměly být převedeni na darbepoetin alfa (viz bod 4.8).

Aktivní onemocnění jater bylo vylučovacím kritériem ve všech studiích s přípravkem Nespo; data od pacientů s poškozenou funkcí jater nejsou proto dostupná. Játra jsou považována za hlavní cestu eliminace přípravku Nespo a r-HuEPO. Z tohoto důvodu by přípravek Nespo měl být pacientům s jaterním onemocněním podáván pouze s nezbytnou opatrností.

Přípravek Nespo by měl rovněž být podáván opatrně pacientům se srpkovitou anémií a epilepsií.

Nesprávné použití přípravku Nespo zdravými osobami může vést k excesivnímu nárůstu objemu zhuštěných buněk. To může být doprovázeno život ohrožujícími kardiovaskulárními komplikacemi.

Kryt jehly předplněného pera obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

Udržovací koncentrace hemoglobinu by u pacientů s chronickým selháním ledvin neměla překročit horní limit cílové koncentrace doporučené v bodě 4.2. V klinických studiích bylo pozorováno zvýšené riziko úmrtí, závažných kardiovaskulárních příhod a trombóz cévních přístupů, pokud byly erytropoezu stimulující přípravky (ESA) podávány ke zvýšení hemoglobinu na cílovou hladinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolované klinické studie neukázaly signifikantní přínosy, které by bylo možno zdůvodnit podáváním epoetinu v případě, kdy byla koncentrace hemoglobinu zvýšena nad úroveň nezbytnou ke kontrole symptomů anémie a zamezení krevních transfuzí.

Přípravek Nespo by měl být s opatrností používán u pacientů s epilepsií. U pacientů, kteří dostávali Nespo, byly hlášeny křeče.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Doplňková terapie přípravky železa se doporučuje pro všechny pacienty s hodnotou ferritinu v séru pod 100 µg/l anebo se saturací transferrinu pod 20%.

U pacientů s chronickým selháním ledvin, s klinickými známkami ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhávání by měla být cílová koncentrace hemoglobinu stanovena individuálně. U těchto pacientů je horní cílovou hranicí koncentrace 12 g/dl (7,5 mmol/l), pokud některé závažné příznaky (např. angina pectoris) nevyžadují jinak.

Během léčby přípravkem Nespo je zapotřebí pravidelně sledovat hladiny kalia v séru. Zvýšení hladiny kalia bylo hlášeno u několika pacientů léčených přípravkem Nespo, i když příčinná souvislost nebyla stanovena. Pokud bude zaznamenána zvýšená nebo stoupající hladina kalia, je třeba zvážit ukončení podávání přípravku Nespo, dokud nedojde k úpravě hladiny kalia.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Účinek na růst nádorů

Epoetiny jsou růstové faktory, které v první řadě stimulují tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk. Podobně jako u všech růstových faktorů, i zde existuje obava z toho, že by epoetiny mohly stimulovat růst maligních nádorů. V několika kontrolovaných studiích u anemických pacientů s maligním nádorovým onemocněním epoetiny nezlepšovaly celkové přežití ani nesnižovaly riziko progresu nádoru.

Použití Nespa a jiných erythropoézu stimulujících přípravků (ESA) v kontrolovaných klinických studiích ukázalo:

- zkrácení doby do progresu nádoru u pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku léčených radioterapií při podávání na cílovou hladinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l), ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů
- zkrácení celkového přežití a zvýšení počtu úmrtí v důsledku progresu onemocnění během 4 měsíců u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených chemoterapií při podávání na cílovou hladinu 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l)
- zvýšení rizika úmrtí při podání na cílovou hladinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií ani radioterapií, ESA nejsou indikovány pro použití u této skupiny pacientů

Na základě výše uvedené skutečnosti má být v některých klinických situacích preferovanou léčbou na zvládnutí anémie u pacientů s rakovinou krevní transfúze. Rozhodnutí podat rekombinantní erythropoetiny má vycházet z hodnocení přínosu a rizika s účastí pacienta, které má zohlednit specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stádium; stupeň anémie, prognózu přežití, celkové prostředí, v kterém je pacient léčený; a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů se solidními nádory nebo s lymfoproliferativními malignitami, pokud hodnota hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l), je nutné přesně dodržovat schéma úpravy dávek popsané v bodě 4.2, aby bylo potenciální riziko tromboembolických příhod sníženo na minimum. V pravidelných intervalech je nutné kontrolovat počty krevních destiček a koncentrace hemoglobinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dosud získané klinické výsledky nenaznačují žádné vzájemné působení přípravku Nespo s jinými léky. Potenciálně by však mohlo docházet k interakcím s léky s vysokou vazbou na erytrocyty, jako jsou např. cyklosporin nebo takrolimus. Jestliže je darbepoetin alfa podáván souběžně s některým z těchto léků, je zapotřebí sledovat hladiny těchto léků v krvi a dávku upravit podle nárůstu hladin hemoglobinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Pro Nespo neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství.

Studie na zvířatech nenaznačují přímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Těhotným ženám je nutné přípravek předepisovat s nezbytnou opatrností.

Jelikož chybí klinická zkušenost u kojících žen, přípravek Nespo by se těmto ženám neměl podávat. Pokud existuje absolutní indikace k podání přípravku Nespo během kojení, ženy musí přestat kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly pozorovány žádné účinky přípravku Nespo na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

V souvislosti s darbepoetinem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, dušnosti, kožního exantému a kopřivky.

Zkušenosti z klinických studií

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Prezentované údaje o bezpečnosti čerpají z kontrolovaných studií, které zahrnovaly 1357 pacientů, z nichž 766 bylo léčeno přípravkem Nespo a 591 r-HuEPO. 83% pacientů léčených přípravkem Nespo bylo dialyzováno, zatímco 17% nikoli.

Ve studiích, ve kterých byl přípravek Nespo aplikován subkutánně, byla v souvislosti s léčbou udávána bolestivost v místě vpichu. Tyto obtíže byly pozorovány častěji při terapii přípravkem Nespo než při léčbě pomocí r-HuEPO. Obtíže pociťované v místě vpichu byly všeobecně mírné a přechodné povahy a vyskytovaly se převážně po prvním injekčním podání.

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Velmi časté ($\leq 1/10$)	hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Bolestivost v místě vpichu

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním

Nežádoucí účinky byly stanoveny na základě údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s Nespem s celkovým počtem 2 112 pacientů (Nespo 1 200, placebo 912). Klinické studie zahrnovaly pacienty se solidními tumory (např. nádorem

plic, prsu, tlustého střeva, vaječníků) a s lymfatickými zhoubnými nádory (např. lymfom, mnohonásobný myelom).

Incidence nežádoucích účinků z kontrolovaných klinických studií, které se považují za související s léčbou přípravkem Nespo, je následující:

Třídy orgánových systémů podle MedDra	Incidence	Nežádoucí účinek léčiva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	vyrážka/erytém
Cévní poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	tromboembolické příhody
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Velmi časté $\leq 1/10$)	edém
	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	bolestivost v místě vpichu

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení na trh byly při užívání přípravku Nespo zjištěny následující nežádoucí účinky:

- Čistá aplazie červené krevní řady. Ve vzácných případech, a to převážně u subkutánně léčených pacientů s chronickým selháním ledvin, byl v souvislosti s léčbou přípravkem Nespo hlášen vznik aplazie červené krevní řady (PRCA), zprostředkovaný neutralizujícími protilátkami proti erythropoetinu. Pokud je stanovena diagnóza aplazie červené krevní řady, podávání přípravku Nespo musí být přerušeno a pacienti by neměli být převáděni na jiný typ rekombinantního erythropoezu stimulujícího proteinu (viz bod 4.4).
- Alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému, kožního exantému a kopřivky
- Křeče

4.9 Předávkování

Terapeutické rozpětí přípravku Nespo je velmi široké. I při vysokých hladinách v séru nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

V případě polycytémie je třeba podávání přípravku Nespo dočasně pozastavit (viz bod 4.2). Pokud je klinicky indikováno, může být provedena flebotomie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemikum ATC kód: B03XA02.

Humánní erythropoetin je endogenním glykoproteinovým hormonem, který je primárním regulátorem erythropoezy prostřednictvím specifické interakce s receptorem erythropoetinu na erytroidních progenitorových buňkách v kostní dřeni. K tvorbě erythropoetinu a k její regulaci dochází primárně v ledvinách na základě změn tkáňové oxygenace. Tvorba endogenního erythropoetinu je narušena u pacientů s chronickým selháním ledvin a deficiencie erythropoetinu je primární příčinou anémie u těchto pacientů. U pacientů s maligním nádorovým onemocněním, kteří užívají chemoterapeutika, je etiologie anémie multifaktoriální. U těchto pacientů ke vzniku anémie významně přispívá nedostatek erythropoetinu a snížená odpověď erytroidních progenitorových buněk na endogenní erythropoetin.

Darbepoetin alfa stimuluje erythropoezu pomocí stejného mechanismu, jako je tomu u endogenního hormonu. Darbepoetin alfa má pět uhlohydrátových řetězců vázaných na dusík, zatímco endogenní hormon a rekombinantní humánní erythropoetiny (r-HuEPO) mají tři. Přídavná sacharidová rezidua jsou molekulárně neodlišitelná od reziduí na endogenním hormonu. Díky svému zvýšenému obsahu uhlohydrátů má darbepoetin alfa delší terminální poločas než r-HuEPO a v důsledku toho vyšší

aktivitu *in vivo*. Navzdory molekulárním odlišnostem si darbepoetin alfa zachovává velmi úzkou specifitu pro receptor erythropoetinu.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 314 pacientů s karcinomem plic, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující platinu, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze ($p < 0,001$).

Klinické studie prokázaly, že darbepoetin alfa má obdobnou účinnost, je-li podáván v jedné injekci jednou za tři týdny, jednou za dva týdny nebo jednou týdně, a to bez nutnosti zvýšení celkové dávky.

V randomizované, dvojité slepé mezinárodní studii byla posuzována bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Nespo při podávání jednou za tři týdny na snižování nutnosti transfuze erytrocytů u pacientů léčených chemoterapií. Studie se účastnilo 705 anemických pacientů s nemyleloidními malignitami léčených několika cykly chemoterapie. Pacienti byli randomizováni do skupiny, kde dostávali 500 µg Nespa jednou za tři týdny, nebo do skupiny, ve které dostávali dávku 2,25 µg/kg jednou za týden. V obou skupinách byla dávka snížena o 40% (např. při prvním snížení na 300 µg u dávkování jednou za tři týdny a na 1,35 µg/kg u skupiny s dávkováním jednou za týden), pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o více než 1 g/dl během 14 dnů. Ve skupině s podáváním jednou za tři týdny vyžadovalo snížení dávky 72% pacientů. Ve skupině s dávkováním jednou za týden vyžadovalo snížení dávky 75% pacientů. Tato studie podporuje dávkování 500 µg jednou za tři týdny jako srovnatelné s podáváním jednou týdně co se týká incidence subjektů, které dostávají alespoň jednu transfuzi erytrocytů od týdne 5 do konce léčebné fáze.

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii prováděné u 344 anemických pacientů s lymfoproliferativními maligními onemocněními, kteří byli léčeni chemoterapií, byla signifikantně redukována nutnost podání krevní transfúze a došlo ke zlepšení hemoglobinové odezvy ($p < 0,001$). Bylo rovněž zaznamenáno zlepšení únavnosti pacientů, které bylo hodnoceno pomocí škály pro Funkční hodnocení únavnosti při léčbě rakoviny (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue, FACT-fatigue).

Erythropoetin je růstový faktor, který v první řadě stimuluje tvorbu červených krvinek. Receptory pro erythropoetin se však mohou vyskytovat i na povrchu nejrůznějších nádorových buněk.

V pěti velkých kontrolovaných studiích o celkovém počtu 2833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojité zaslepené a placebem kontrolované a jedna otevřená, bylo sledováno přežití a progresi nádoru. Dvě z těchto studií zahrnovaly pacienty léčené chemoterapií. Cílová koncentrace hemoglobinu byla ve dvou studiích >13 g/dl; ve třech zbývajících studiích byla 12-14 g/dl. V otevřené studii nebyl žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a kontrolní skupinou. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byl hazard ratio (poměr rizika) pro celkové přežití mezi 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrolních skupin. Tyto studie ukázaly konzistentní nevysvětlitelné statisticky signifikantní zvýšení mortality u pacientů s anémií spojenou s různými běžnými maligními nádory, kteří dostávali rekombinantní humánní erythropoetin v porovnání s kontrolními skupinami. Výsledné celkové přežití ve studiích nemohlo být dostatečně vysvětleno rozdíly v incidenci trombózy a příbuzných komplikací mezi pacienty léčenými rekombinantním humánním erythropoetinem a těmi z kontrolní skupiny.

Byla rovněž provedena systematická kontrola zahrnující 9000 pacientů s maligními nádory v 57 klinických studiích. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití vyplynul odhad míry rizika přežití přibližně 1,08 ve prospěch kontrolních skupin (95%CI:0,99, 1,18; 42 studií a 8167 pacientů).

U pacientů léčených rekombinantním humánním erythropoetinem bylo pozorováno zvýšení relativního rizika tromboembolických příhod (RR 1,67, 95%CI: 1,35, 2,06; 35 studií a 6769 pacientů). Je zde tedy konzistentní důkaz pro tvrzení, že může existovat signifikantní poškození pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni rekombinantním humánním erythropoetinem. Není jasné, v jakém rozsahu lze tyto výsledky aplikovat na podávání rekombinantního humánního erythropoetinu

pacientům s maligními nádory, léčeným chemoterapií k dosažení koncentrace hemoglobinu méně než 13 g/dl, protože v kontrolovaných datech bylo zahrnuto jen málo pacientů s těmito charakteristikami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Díky zvýšenému obsahu uhlohydrátů zůstává hladina darbepoetinu alfa v cirkulaci nad minimální stimulační koncentrací erytropoezy déle, než je tomu v případě ekvivalentní molární dávky r-HuEPO, což dovoluje dosáhnout stejné biologické odezvy při méně častém podávání darbepoetinu alfa.

Pacienti s chronickým selháním ledvin

Farmakokinetika darbepoetinu alfa byla klinicky hodnocena u pacientů s chronickým selháním ledvin, a to po intravenózním a subkutánním podání. Terminální poločas darbepoetinu alfa je 21 hodin (SD 7,5) po intravenózní aplikaci. Clearance darbepoetinu alfa je 1,9 ml/hod/kg (SD 0,56) a distribuční objem (V_{ss}) je přibližně roven plazmatickému objemu (50 ml/kg). Biologická dostupnost dosahuje 37 % při subkutánním podání. Po měsíčním subkutánním podávání darbepoetinu alfa v dávkách od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ byl jeho terminální poločas 73 hodin (SD 24). Delší konečný poločas darbepoetinu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s intravenózním podáním je způsoben kinetikou subkutánního vstřebávání. V klinických studiích byla pozorována minimální akumulace při kterémkoliv ze způsobů podání. V preklinických studiích bylo prokázáno, že renální clearance je minimální (nejvýše 2 % celkové clearance) a neovlivňuje poločas v séru.

Údaje od 809 pacientů užívajících Nespo v evropských klinických studiích byly podrobeny analýze s cílem stanovit dávku nutnou pro udržení koncentrace hemoglobinu; mezi průměrnou týdenní dávkou podávanou intravenózně nebo aplikovanou subkutánně nebyl pozorován žádný rozdíl.

Vyhodnocení farmakokinetiky darbepoetinu alfa u dialyzovaných nebo nedialyzovaných pediatrických pacientů (3-16 let) s chronickým selháním ledvin (CRFCRF) stanovilo farmakokinetické profily na základě vzorků odebíraných po dobu 1 týdne (168 hodin) po jednorázové subkutánní nebo intravenózní dávce. Při porovnání s farmakokinetickými údaji získanými od dospělých s CRFCRF, kde byla dodržena stejná doba odebrání vzorků, se ukázalo, že farmakokinetika darbepoetinu alfa byla stejná u pediatrických i dospělých pacientů s CRFCRF. Po intravenózní aplikaci byl pozorován přibližně 25%-ní rozdíl v ploše pod křivkou od času 0 do nekonečna ($\text{AUC}[0-\infty]$) mezi pediatrickými a dospělými pacienty; avšak tento rozdíl byl nižší než dvojnásobný rozsah $\text{AUC}(0-\infty)$ pozorovaný u pediatrických pacientů. $\text{AUC}(0-\infty)$ byla stejná u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po subkutánním podání. Poločas byl také stejný u dospělých i pediatrických pacientů s CRFCRF po intravenózní i subkutánní aplikaci.

Pacienti s maligním nádorovým onemocněním léčení chemoterapií

Po subkutánním podání dávky 2,25 $\mu\text{g/kg}$ dospělým pacientům s maligním nádorovým onemocněním bylo dosaženo průměrné maximální koncentrace 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetinu alfa za průměrnou dobu 91 hodin (SD 19,7). Tyto parametry byly v souladu s farmakokinetikou při lineárním dávkování v širokém rozpětí dávek (0,5 až 8 $\mu\text{g/kg}$ týdně a 3 až 9 $\mu\text{g/kg}$ každé dva týdny). Farmakokinetické parametry se neměnily při vícenásobném dávkování během 12 týdnů (dávky každý týden nebo každé dva týdny). Jakmile bylo dosaženo rovnovážného stavu, došlo k očekávanému mírnému (méně než dvojnásobnému) zvýšení koncentrace v séru, nikoliv však k nepředpokládané akumulaci po opakovaném podání. Farmakokinetická studie prováděná u pacientů s anémií indukovanou chemoterapií s dávkou 6,75 $\mu\text{g/kg}$ darbepoetinu alfa podávaného subkutánně 1 krát za 3 týdny v kombinaci s chemoterapií umožnila sledování terminálního poločasu. V této studii byl průměr (SD) terminálního poločasu 74 (SD 27) hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích prováděných na potkanech a psech přípravek Nespo způsoboval značné zvýšení koncentrací hemoglobinu, vzestup hematokritu a nárůst počtu erytrocytů a retikulocytů, což koresponduje s očekávaným farmakologickými účinky.

Nežádoucí příhody, které se vyskytly při aplikaci velmi vysokých dávek, byly přisouzeny vystupňovanému farmakologickému efektu (snížená perfúze tkání při zvýšené viskozitě krve). Tyto příhody zahrnovaly myelofibrózu a hypertrofii sleziny a dále rozšíření QRS komplexu na EKG u psů. Nebyl však pozorován žádný vliv na QT interval a nebyly zaznamenány žádné dysrytmie.

U přípravku Nespo se neprokázal žádný genotoxický potenciál a ani žádný účinek na proliferaci nehematologických buněk *in vivo* a *in vitro*. Ve studiích chronické toxicity nebyl u žádného typu tkáně pozorován tumorogenní efekt ani neočekávaná mitogenní odezva. Kancerogenní potenciál darbepoetinu alfa v dlouhodobých studiích na zvířatech nebyl hodnocen.

Ve studiích prováděných na potkanech a králících nebyl zaznamenán žádný klinicky relevantní průkaz škodlivého účinku na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození. Průnik placentou byl minimální. Nebyl rovněž zjištěn žádný vliv na plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforenan sodný
Hydrogenfosforenan sodný
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto Nespo nesmí být mísen ani podáván jako infúze s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro účely ambulantního použití smí být Nespo přemístěn z místa uchovávání do prostředí o pokojové teplotě (do 25°C), a to pouze jednou a maximálně na jedno období sedmi dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25°C), musí být buď během 7 dnů použita, nebo se musí zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje jedno nebo čtyři předplněná pera s 500 µg Nespo injekčním roztokem v 1 ml (500 µg/ml).

Injekční stříkačky v peru jsou vyrobeny ze skla typu 1 s jehlami o velikosti 27 z nerezavějící oceli. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní gumu (derivát latexu). Viz bod 4.4.

Na trhu nemusí být všechna balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Krabička obsahuje příbalovou informaci s pokyny k použití a zacházení.

Předplněným perem Nespo (SureClick) je aplikována úplná dávka každé prezentace.

Nespo je sterilní léčivo bez konzervačních přísad. Jedním perem nepodávejte více než jednu dávku. Každé pero může být použito pouze jednou. Všechn léčivý přípravek zbývající v předplněném peru je třeba zlikvidovat.

Před podáním roztok Nespa zkontrolujte, zda-li v něm nejsou viditelné částice. Smí se podávat pouze roztok, který je bezbarvý, čirý nebo lehce opalescentní. Neprotřepávejte. Před injekčním podáním nechte předplněné pero dosáhnout pokojové teploty.

Měňte místa aplikace, aby v místě vpichu nebyl pocíťován diskomfort.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/056 1 kus
EU/1/01/184/068 4 kusy

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2001
Datum posledního prodloužení: 19. květen 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK) A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK) A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky (látek)

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, odstavec 4.2)

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 3.0 modulu 1.8.1 Žádosti o registraci předtím, než bude přípravek uveden na trh a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provádět studie a související farmakovigilanční aktivity, které jsou podrobně uvedeny ve Farmakovigilančním plánu v souladu s verzí 1 (20. dubna 2007) Plánu řízení rizik (Risk Management Plan) uvedeného v Modulu 1.8.2 Žádosti o registraci přípravku a všech následujících aktualizacích Plánu řízení rizik odsouhlasených CHMP.

Podle pokynu CHMP k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky se má aktualizovaný Plán řízení rizik předložit současně s každou další Periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Kromě toho by aktualizovaný Plán řízení rizik měl být předložen,

- V případě, že se objeví nové informace, které mohou mít vliv na současnou specifikaci systému bezpečnosti, Farmakovigilanční plán nebo aktivity k minimalizaci rizika.
- Do 60 dnů od zjištění významné skutečnosti (pro farmakovigilanci nebo minimalizaci rizika).
- Na žádost EMA.

PSUR

Specifická pediatrická Periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti bude předložena regulační autoritě každých 6 měsíců po dobu prvních 2 let po schválení rozšířené pediatrické indikace pro NESPO v případě CRF.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 10 mikrogramů darbepoetinu alfa (25 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/001 1 ks

EU/1/01/184/002 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 10 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 10 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 10 mikrogramů darbepoetinu alfa (25 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/033

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 10 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,375 ml obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při 2°C – 8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/003 1 ks

EU/1/01/184/004 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 15 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,375 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 15 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,375 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,375 ml obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při 2°C – 8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/034

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 15 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,375 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 20 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/005 1 ks

EU/1/01/184/006 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 20 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,5 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 20 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 20 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při 2°C – 8°C (v chladničce). Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/035

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 20 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/007 1 ks

EU/1/01/184/008 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 30 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,3 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 30 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/036

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 30 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/009 1 ks

EU/1/01/184/010 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 40 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 40 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/037

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 40 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 50 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/011 1 ks

EU/1/01/184/012 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 50 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,5 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 50 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 50 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/038

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 50 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/013 1 ks

EU/1/01/184/014 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 60 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,3 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 60 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si pečlivě přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/039

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 60 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 80 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/015 1 ks

EU/1/01/184/016 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 80 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 80 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 80 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/040

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 80 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 100 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/017 1 ks

EU/1/01/184/018 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 100 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,5 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 100 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,5 ml obsahuje 100 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/041

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 100 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,65 ml obsahuje 130 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/069 1 ks

EU/1/01/184/070 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 130 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,65 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 130 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,65 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,65 ml obsahuje 130 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/071

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 130 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,65 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 150 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/019 1 ks

EU/1/01/184/020 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 150 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,3 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 150 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,3 ml obsahuje 150 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/042

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 150 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,6 ml obsahuje 300 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/021 1 ks

EU/1/01/184/022 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 300 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
0,6 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 300 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,6 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,6 ml obsahuje 300 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/043

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 300 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,6 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S BLISTREM OBSAHUJÍCÍM INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 500 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití
4 předplněné injekční stříkačky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/031 1 ks

EU/1/01/184/032 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
BALENÍ V BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKU(Y)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**Nespo 500 µg injekce
Darbepoetinum alfa**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Dompé

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. JINÉi.v./s.c.
1 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU OZNAČENÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ

Nespo 500 µg
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA BEZ BLISTRU OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ STŘÍKAČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 500 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 předplněná injekční stříkačka pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/044

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ STRÍKAČKY BEZ BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 500 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinu alfa (15 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička pro jedno použití
4 injekční lahvičky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/023 1 ks

EU/1/01/184/024 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**Nespo 15 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 25 mikrogramů darbepoetinu alfa (25 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička pro jedno použití
4 injekční lahvičky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/025 1 ks

EU/1/01/184/026 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 25 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička pro jedno použití
4 injekční lahvičky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/027 1 ks

EU/1/01/184/028 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**Nespo 40 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinu alfa (60 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička pro jedno použití
4 injekční lahvičky pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní nebo subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/029 1 ks

EU/1/01/184/030 4 ks

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**Nespo 60 µg injekce
Darbepoetinum alfa
i.v./s.c.**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje 10 mikrogramů darbepoetinu alfa (25 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/045 1 kus
EU/1/01/184/057 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 10 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,375 ml předplněné pero obsahuje 15 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/046 1 kus
EU/1/01/184/058 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 15 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,375 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,5 ml předplněné pero obsahuje 20 mikrogramů darbepoetinu alfa (40 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/047 1 kus
EU/1/01/184/059 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 20 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,3 ml předplněné pero obsahuje 30 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/048 1 kus
EU/1/01/184/060 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 30 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje 40 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/049 1 kus
EU/1/01/184/061 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 40 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,5 ml předplněné pero obsahuje 50 mikrogramů darbepoetinu alfa (100 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/050 1 kus
EU/1/01/184/062 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 50 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,3 ml předplněné pero obsahuje 60 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/051 1 kus
EU/1/01/184/063 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 60 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje 80 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/052 1 kus
EU/1/01/184/064 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 80 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 100 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,5 ml předplněné pero obsahuje 100 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/053 1 kus
EU/1/01/184/065 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 100 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,5 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 130 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,65 ml předplněné pero obsahuje 130 mikrogramů darbepoetinu alfa (200 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/072 1 kus
EU/1/01/184/073 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 130 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,65 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,3 ml předplněné pero obsahuje 150 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/054 1 kus
EU/1/01/184/066 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 150 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,3 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 0,6 ml předplněné pero obsahuje 300 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/055 1 kus
EU/1/01/184/067 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 300 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,6 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ PŘEDPLNĚNÉ PERO**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Darbepoetinum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedno 1 ml předplněné pero obsahuje 500 mikrogramů darbepoetinu alfa (500 mikrogramů/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

SureClick x1

1 předplněné pero pro jedno použití

Tato krabička s jedním předplněným perem je součástí balení po 4 kusech.

SureClick x4

4 předplněná pera pro jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/184/056 1 kus
EU/1/01/184/068 4 kusy

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTY PODÁNÍ**

Nespo 500 µg injekce
Darbepoetinum alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Dompé Biotec S.p.A.

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 100 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 130 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
darbepoetinum alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, sestry nebo lékárníka.

Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je Nespo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Nespo používat
3. Jak se Nespo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Nespo uchovávat
6. Další informace
7. Pokyny k injekčnímu podání přípravku Nespo v předplněné injekční stříkačce

1. CO JE NESPO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lékař Vám předepsal Nespo (antianemikum) k léčbě anémie. Anémie je onemocněním, kdy krev neobsahuje dostatek červených krvinek. Jejimi příznaky mohou být únavnost, slabost a nedostatek dechu.

Nespo účinkuje přesně stejným způsobem jako přirozený hormon erytropoetin. Erytropoetin vzniká v ledvinách a podněcuje kostní dřeň k tvorbě většího množství červených krvinek. Účinnou látkou obsaženou v přípravku Nespo je darbepoetin alfa, vyrobený genovou technologií v buňkách vaječníku čínského křečka (CHO-K1).

Pokud máte chronické selhání ledvin

Nespo se používá k léčbě symptomatické anémie, která doprovází chronické selhávání ledvin, a to u dospělých a u dětí. Při selhávání ledvin se v nich nevytváří dostatek přirozeného hormonu erythropoetinu, což často způsobuje anémii.

Organismus potřebuje k vytvoření většího počtu červených krvinek určitý čas; proto účinek léčby zaznamenáte přibližně po čtyřech týdnech. Váš obvyklý dialyzační režim neovlivní schopnost přípravku Nespo léčit anémii.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo se používá k léčbě anémie s příznaky u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním non-myeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

Jedním z hlavních nežádoucích účinků chemoterapie je, že tlumí tvorbu krevních buněk v kostní dřeni. Zpočátku dochází k poklesu počtu bílých krvinek. To je způsobeno tím, že červené krvinky mají v cirkulující krvi o mnoho delší životnost. K poklesu počtu červených krvinek a ke vzniku anémie může dojít spíše v období na konci chemoterapie, zvláště pokud se jednalo o podávání většího množství chemoterapeutik.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE NESPO POUŽÍVAT

NEPOUŽÍVEJTE Nespo:

- jestliže Vám byl zjištěn vysoký krevní tlak, který není kontrolován jiným lékem předepsaným Vaším lékařem
- jestliže jste přecitlivělý(á) na Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO nebo na kteroukoliv další složku přípravku Nespo.

Zvláštní opatření při použití Nespo je zapotřebí

Oznamte prosím svému lékaři, jestliže v současné době trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a):

- vysokým krevním tlakem, který je léčen jinými léky předepsanými Vaším lékařem;
- srpkovitou anémií;
- epileptickými záchvaty;
- křečemi (záchvaty);
- onemocněním jater;
- výrazně nedostatečnou odpovědí na léky používané k léčbě anémie nebo
- alergií na latex. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát latexu.

Zvláštní upozornění

- Pokud máte příznaky zahrnující neobvyklou únavu a nedostatek energie, může to znamenat že máte aplazii červené krevní řady (PRCA), která byla hlášena u některých pacientů. PRCA znamená, že organismus buď významně snížil produkci červených krvinek, nebo dokonce zcela přestal s jejich tvorbou, což má za následek závažnou anémii. Začnete-li pociťovat tyto příznaky,

měl(a) byste vyhledat svého ošetřujícího lékaře, který určí nejvhodnější postup léčby Vaší anémie.

- Váš lékař by se měl snažit udržovat Vaši hladinu hemoglobinu mezi 10 a 12 g/dl.
- Jestliže máte chronické selhání ledvin, existuje zvýšené riziko závažných problémů se srdcem a krevními cévy (kardiovaskulárních příhod) pokud je příliš vysoká Vaše hladina hemoglobinu.
- V případě, že trpíte nádorovým onemocněním, mějte na paměti, že Nespo může působit jako růstový faktor krvinek a za určitých okolností může mít negativní vliv na Vaše nádorové onemocnění. Podle Vaší individuální situace může být vhodnější krevní transfúze. Projednejte prosím tuto skutečnost s Vaším ošetřujícím lékařem.
- Nesprávné podávání zdravým osobám může způsobit život ohrožující srdeční nebo cévní komplikace.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Počtem červených krvinek mohou být ovlivněny léky cyklosporin a takrolimus. Je důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda některý z těchto léků užíváte.

Podobně jako u všech ostatních léků, informujte, prosím, svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Nespo spolu s jídlem a pitím

Jídlo a pití Nespo neovlivňuje.

Těhotenství a kojení

Přípravek Nespo nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda

- jste těhotná,
- myslíte si, že byste mohla být těhotná,
- plánujete otěhotnět.

Není známo, zda se darbepoetin alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud užíváte Nespo, musíte přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nespo by neměl ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. JAK SE NESPO POUŽÍVÁ

Na základě vyšetření krve rozhodl Váš lékař o léčbě přípravkem Nespo, protože Vaše hladina hemoglobinu je 10 g/dl nebo nižší.. Lékař také rozhodne o tom, jaké množství léku budete užívat a jak často, aby se Vaše hladina hemoglobinu udržela mezi 10 a 12 g/dl. To se může výrazně lišit pro dospělé a děti..

Podávání injekcí Nespa pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo nejvhodnější, abyste si podával(a) injekce Nespa sám (sama) nebo Váš pečovatel. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař,

sestra nebo lékárník. Nepokoušejte si dát injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).
Nikdy si sám (sama) nepodávejte Nespo do žíly.

Pokud trpíte chronickým selháváním ledvin

Nespo budete dostávat v jedné injekci jednou týdně, jednou za dva týdny nebo jednou za měsíc, a to buď:

podkožně (subkutánní podání) nebo

do žíly (intravenózní podání).

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka přípravku Nespo na kilogram Vaší tělesné hmotnosti buď:

- 0,75 mikrogramů jednou za dva týdny nebo
- 0,45 mikrogramů jednou týdně.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a jednou za čtyři týdny může upravit dávku podle potřeby.

Až dojde k úpravě anémie, bude Váš lékař v pravidelných kontrolách krve pokračovat a může dávku dále upravovat za účelem dosažení dlouhodobé kontroly anémie. Váš lékař Vás bude informovat, pokud dojde ke změně dávky.

Pravidelně bude sledován také Váš krevní tlak, a to zvláště na začátku léčby.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Lékař může rozhodnout o změně způsobu podávání injekcí (buďto podkožně nebo do žíly). V případě změny začnete na stejné dávce, kterou právě dostáváte a Váš lékař provede odběr krve, aby se zajistilo, že je anémie stále léčena odpovídajícím způsobem.

Pokud lékař rozhodl Vaši léčbu změnit z r-HuEPO (erythropoetin vyrobený genovou technologií) na Nespo, stanoví, zda budete dostávat dávku Nespa jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Způsob podání injekce je stejný jako v případě r-HuEPO, ale Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku máte užívat a kdy, a bude-li to nutné, dávku upraví.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo budete dostávat v jedné podkožní injekci jednou týdně nebo jednou za tři týdny.

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka

- 500 mikrogramů jednou za tři týdny (6,75 mikrogramů Nespa na kilogram Vaší tělesné hmotnosti) nebo
- 2,25 mikrogramů (jednou týdně) Nespa na kilogram Vaší tělesné hmotnosti.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a může upravit dávku podle potřeby. Léčba bude trvat přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie. Lékař Vám sdělí, kdy přesně máte Nespo přestat užívat.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nespo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nespo než potřebujete, nemělo by dojít k žádným závažným potížím. I přesto se, prosím, obraťte na svého lékaře, pokud k tomu dojde. V případě, že se v jakémkoliv ohledu nebudete cítit dobře, neprodleně vyhledejte svého lékaře, sestru nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Nespo

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku přípravku Nespo, měl(a) byste se spojit se svým lékařem a dohodnout se, kdy byste měl(a) další dávku podat.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Nespo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých pacientů užívajících Nespo se vyskytly následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (pozorované u více než 10 ze 100 osob)

- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Zadržování tekutin (edém)

Časté (pozorované u více než 1 ze 100 osob)

- Krevní sraženiny (trombóza)
- Bolest okolo místa vpichu
- Vyrážka a/nebo zčervenání kůže

Vzácné (pozorované u více než 1 z 10 000 osob)

Závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat:

- Náhlé život ohrožující alergické reakce (anafylaxe)
- Otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla který může činit potíže při polykání nebo dýchání (angioedém)
- Dušnost (dyspnoe)
- Kožní vyrážka
- Kopřivka

Velmi vzácné (pozorované u méně než 1 z 10 000 osob)

- Čistá aplazie červených krvinek (PRCA) – (anémie, neobvyklá únava a nedostatek energie)

U pacientů léčených Nespem byly hlášeny křeče (záchvaty).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK NESPO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte Nespo, jestliže si myslíte, že mohlo dojít k jeho zmrznutí. Poté co injekční stříkačku vyndáte z chladničky a necháte ji stát při pokojové teplotě přibližně 30 minut, musí být přípravek buď použit do 7 dnů nebo zlikvidován.

Přípravek Nespo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a štítku za Doba použitelnosti. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Nespo obsahuje

Nespo se dodává v předplněné injekční stříkačce, která obsahuje 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 nebo 500 mikrogramů účinné látky darbepoetinu alfa.

Nespo obsahuje dále dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu na injekci.

Jak Nespo vypadá a co obsahuje toto balení

Nespo je čirá, bezbarvá nebo lehce perleťově zabarvená tekutina. Přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm patrné částice.

Nespo je k dispozici v baleních po 1 nebo 4 předplněných injekčních stříkačkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení). Stříkačky mohou být v balení s blistrem (1 nebo 4 kusy) nebo bez blistru (pouze 1 kus).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobcem přípravku Nespo je:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nizozemsko

Držitelem rozhodnutí o registraci přípravku Nespo je:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

Další informace

Pokud chcete získat další informace o tomto přípravku, spojte se, prosím, s místním zástupcem společnosti, která má oprávnění dodávat Nespo na trh.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena .

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Pokyny jak postupovat při podávání Nespo pacientem samotným

Tento oddíl obsahuje pokyny, jak se postupuje při podávání přípravku Nespo pacientem samotným. Je důležité, abyste se nepokoušel(a) sám (sama) sobě podávat Nespo, dokud Vám lékař, sestra nebo

lékárník neposkytne odborný zácvik. Pokud si nejste jist(a) způsobem podávání injekcí nebo pokud máte jakékoli další otázky, požádejte, prosím, svého lékaře, sestru nebo lékárníka o pomoc.

Jak použijete vy nebo jiná osoba Nespo předplněnou stříkačku?

Lékař vám předepsal Nespo k injekci do podkožní tkáně. Váš lékař, sestra nebo lékárník Vám řekne, jaké množství léku budete užívat a jak často si ho budete podávat.

Vybavení:

K podání injekce budete potřebovat:

- novou Nespo předplněnou injekční stříkačku; a
- alkoholový tampón nebo podobný.

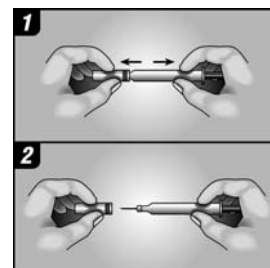
Co mám udělat před podáním subkutánní injekce přípravku Nespo?

1. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku přípravku Nespo z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku stát po dobu 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty. Injekce bude poté příjemnější. Nespo neohřívejte žádným jiným způsobem (například jej neohřívejte v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě). Nenechávejte stříkačku na přímém slunečním světle
2. Předplněnou injekční stříkačkou netřepte.
3. **Nesnímejte** kryt ze stříkačky, dokud nejste připraven(a) k injekci.
4. Zkontrolujte, zda se jedná o správnou dávku, která Vám byla lékařem předepsána.
5. Zkontrolujte dobu použitelnosti na označení předplněné injekční stříkačky (Použitelné do:). Nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
6. Zkontrolujte vzhled přípravku Nespo. Musí jít o čirou, bezbarvou nebo lehce perleťově zabarvenou tekutinu. Přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm patrné částice.
7. **Důkladně si umyjte ruce.**
8. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a do dosahu si připravte vše, co potřebujete.

Jak budu postupovat při přípravě injekce přípravku Nespo?

Před podáním injekce přípravku Nespo musíte provést následující kroky:

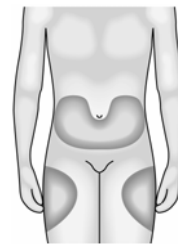
1. Jemně, bez kroucení, odstraňte kryt z jehly, aby nedošlo k jejímu ohnutí jak je zobrazeno na obrázcích 1 a 2.
2. Nedotýkejte se jehly a nestlačujte píst.
3. Můžete si všimnout malých vzduchových bublin v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte vzduchové bubliny před podáním injekce odstraňovat. Podání injekce se vzduchovými bublinami je neškodné.
4. Předplněnou injekční stříkačku můžete nyní použít.



Kam si mám injekce podávat?

Nejllepšími místy k podávání injekcí jsou horní zevní strana stehen a břicho. Pokud Vám injekci bude podávat někdo další, může použít také zadní stranu paží.

Pokud zpozorujete, že je místo vpichu zarudlé nebo bolestivé, můžete jej změnit.



Jak si mám injekce podávat?

1. Vydezinfikujte kůži pomocí alkoholového tampónu a uchopte záhyb kůže (bez stlačení) mezi palec a ukazováček.
2. Proveďte vpich jehlou do kůže tak, jak Vám ukázala Vaše sestra nebo lékař.
3. Jemně zatáhněte za píst směrem ven, abyste ověřil(a), že nedošlo k napíchnutí krevní cévy. Pokud se v injekční stříkačce objeví krev, jehlu z kůže vytáhněte a vpich proveďte na jiném místě.
4. Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně za stálého držení záhybu kůže, dokud není stříkačka prázdná.
5. Vytáhněte jehlu z kůže.
6. Pokud si všimnete drobné kapky krve v místě vpichu, můžete ji otřít tampónem. Místo vpichu nemasírujte. V případě potřeby překryjte místo vpichu náplastí s polštářkem.
7. Injekční stříkačku můžete použít pouze k jedné injekci. Neužívejte Nespo, který zbyl v injekční stříkačce.

Zapamatujte si, prosím:

Pokud budete mít jakékoliv problémy, obraťte se s žádostí o radu či pomoc na svého lékaře nebo sestru.

Likvidace použitých injekčních stříkaček

- Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, mohl(a) byste se nedopatřením píchnout.
- Použité stříkačky uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Použité injekční stříkačky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Nespo 25 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v injekční lahvičce

darbepoetinum alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, sestry nebo lékárníka.

Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je Nespo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Nespo používat
3. Jak se Nespo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Nespo uchovávat
6. Další informace

1. CO JE NESPO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lékař Vám předepsal Nespo (antianemikum) k léčbě anémie. Anémie je onemocněním, kdy krev neobsahuje dostatek červených krvinek. Jejimi příznaky mohou být únavnost, slabost a nedostatek dechu.

Nespo účinkuje přesně stejným způsobem jako přirozený hormon erytropoetin. Erytropoetin vzniká v ledvinách a podněcuje kostní dřeň k tvorbě většího množství červených krvinek. Účinnou látkou obsaženou v přípravku Nespo je darbepoetin alfa, vyrobený genovou technologií v buňkách vaječníku čínského křečka (CHO-K1).

Pokud máte chronické selhávání ledvin

Nespo se používá k léčbě symptomatické anémie, která doprovází chronické selhávání ledvin, a to u dospělých a u dětí. Při selhávání ledvin se v nich nevytváří dostatek přirozeného hormonu erytropoetinu, což často způsobuje anémii.

Organismus potřebuje k vytvoření většího počtu červených krvinek určitý čas; proto účinek léčby zaznamenáte přibližně po čtyřech týdnech. Váš obvyklý dialyzační režim neovlivní schopnost přípravku Nespo léčit anémii.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo se používá k léčbě anémie s příznaky u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním non-myeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

Jedním z hlavních nežádoucích účinků chemoterapie je, že tlumí tvorbu krevních buněk v kostní dřeni. Zpočátku dochází k poklesu počtu bílých krvinek. To je způsobeno tím, že červené krvinky mají v cirkulující krvi o mnoho delší životnost. K poklesu počtu červených krvinek a ke vzniku anémie může dojít spíše v období na konci chemoterapie, zvláště pokud se jednalo o podávání většího množství chemoterapeutik.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE NESPO POUŽÍVAT

Nepoužívejte Nespo:

- jestliže Vám byl zjištěn vysoký krevní tlak, který není kontrolován jiným lékem předepsaným Vaším lékařem nebo
- jestliže jste přecitlivělý(á) na Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO nebo na kteroukoliv další složku přípravku Nespo.

Zvláštní opatrnosti při použití Nespo je zapotřebí

Oznamte prosím svému lékaři, jestliže v současné době trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a):

- vysokým krevním tlakem, který je léčen jinými léky předepsanými Vaším lékařem;
- srpkovitou anémií;
- epileptickými záchvaty;
- křečemi (záchvaty);
- onemocněním jater nebo
- výrazně nedostatečnou odpovědí na léky používané k léčbě anémie.

Zvláštní upozornění

- Pokud máte příznaky zahrnující neobvyklou únavu a nedostatek energie, může to znamenat že máte aplazii červené krevní řady (PRCA), která byla hlášena u některých pacientů. PRCA znamená, že organismus buď významně snížil produkci červených krvinek nebo dokonce zcela přestal s jejich tvorbou, což má za následek závažnou anémii. Začnete-li pociťovat tyto příznaky, měl(a) byste vyhledat svého ošetřujícího lékaře, který určí nejvhodnější postup léčby Vaší anémie..
- Váš lékař by se měl snažit udržovat Vaši hladinu hemoglobinu mezi 10 a 12 g/dl.
- Jestliže máte chronické selhání ledvin, existuje zvýšené riziko závažných problémů se srdcem a krevními cévami (kardiovaskulárních příhod), pokud je příliš vysoká Vaše hladina hemoglobinu.
- V případě, že trpíte nádorovým onemocněním, mějte na paměti, že Nespo může působit jako růstový faktor krvinek a za určitých okolností může mít negativní vliv na Vaše nádorové onemocnění. Podle Vaší individuální situace může být vhodnější krevní transfúze. Projednejte prosím tuto skutečnost s Vaším ošetřujícím lékařem.
- Nesprávné podávání zdravým osobám může způsobit život ohrožující srdeční nebo cévní komplikace.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Počtem červených krvinek mohou být ovlivněny léky cyklosporin a takrolimus. Je důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda některý z těchto léků užíváte.

Podobně jako u všech ostatních léků, informujte, prosím, svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Nespo spolu s jídlem a pitím

Jídlo a pití Nespo neovlivňuje.

Těhotenství a kojení

Nespo nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda

- jste těhotná,
- myslíte si, že byste mohla být těhotná,
- plánujete otěhotnět.

Není známo, zda se darbepoetin alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud užíváte Nespo, musíte přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nespo by neměl ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. JAK SE NESPO POUŽÍVÁ

Na základě vyšetření krve rozhodl Váš lékař o léčbě přípravkem Nespo, protože Vaše hladina hemoglobinu je 10 g/dl nebo nižší. Lékař také rozhodne o tom, jaké množství léku budete užívat a jak často, aby se Vaše hladina hemoglobinu udržela mezi 10 a 12 g/dl. To se může výrazně lišit pro dospělé a děti..

Pokud trpíte chronickým selháváním ledvin

Nespo budete dostávat v jedné injekci jednou týdně, jednou za dva týdny nebo jednou za měsíc ,a to buď:

podkožně (subkutánní podání) nebo

do žíly (intravenózní podání).

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka přípravku Nespo na kilogram Vaší tělesné hmotnosti buď.

- 0,75 mikrogramů jednou za dva týdny nebo
- 0,45 mikrogramů jednou týdně.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a jednou za čtyři týdny může upravit dávku podle potřeby.

Až dojde k úpravě anémie, bude Váš lékař v pravidelných kontrolách krve pokračovat a může dávku dále upravovat za účelem dosažení dlouhodobé kontroly anémie. Váš lékař Vás bude informovat, pokud dojde ke změně dávky.

Pravidelně bude sledován také Váš krevní tlak, a to zvláště na začátku léčby.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Lékař může rozhodnout o změně způsobu podávání injekcí (buďto podkožně nebo do žíly). V případě změny začnete na stejné dávce, kterou právě dostáváte a Váš lékař provede odběr krve, aby se zajistilo, že je anémie stále léčena odpovídajícím způsobem.

Pokud lékař rozhodl Vaši léčbu změnit z r-HuEPO (erytropoetin vyrobený genovou technologií) na Nespo, stanoví, zda budete dostávat dávku Nespa jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Způsob podání injekce je stejný jako v případě r-HuEPO, ale Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku máte užívat a kdy, a bude-li to nutné, dávku upraví.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo budete dostávat v jedné podkožní injekci jednou týdně nebo jednou za tři týdny.

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka

- 500 mikrogramů jednou za tři týdny (6,75 mikrogramů Nespa na kilogram Vaší tělesné hmotnosti) nebo
- 2,25 mikrogramů (jednou týdně) Nespa na kilogram Vaší tělesné hmotnosti.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a může upravit dávku podle potřeby. Léčba bude trvat přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie. Lékař Vám sdělí, kdy přesně máte Nespo přestat užívat.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nespo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nespo, než potřebujete, nemělo by dojít k žádným závažným potížím. I přesto se, prosím, obraťte na svého lékaře, pokud k tomu dojde. V případě, že se v jakémkoliv ohledu nebudete cítit dobře, neprodleně vyhledejte svého lékaře, sestru nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Nespo

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku přípravku Nespo, měl(a) byste se spojit se svým lékařem a dohodnout se, kdy byste měl(a) další dávku podat.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Nespo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých pacientů užívajících Nespo se vyskytly následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (pozorované u více než 10 ze 100 osob)

- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Zadržování tekutin (edém)

Časté (pozorované u více než 1 ze 100 osob)

- Krevní sraženiny (trombóza)
- Bolest okolo místa vpichu
- Vyrážka a/nebo zčervenání kůže

Vzácné (pozorované u více než 1 z 10 000 osob)

Závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat:

- Náhlé život ohrožující alergické reakce (anafylaxe)
- Otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla který může činit potíže při polykání nebo dýchání (angioedém)
- Dušnost (dyspnoe)
- Kožní vyrážka
- Kopřivka

Velmi vzácné (pozorované u méně než 1 z 10 000 osob)

- Čistá aplazie červených krvinek (PRCA) – (anémie, neobvyklá únava a nedostatek energie)

U pacientů léčených přípravkem Nespo byly hlášeny křeče (záchvaty).

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK NESPO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladniče (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte Nespo, jestliže si myslíte, že mohlo dojít k jeho zmrznutí. Poté co injekční lahvičku vyndáte z chladničky a necháte ji stát při pokojové teplotě přibližně 30 minut, musí být přípravek buď použit do 7 dnů nebo zlikvidován.

Přípravek Nespo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a štítku za Doba použitelnosti. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Nespo obsahuje

Nespo se dodává v injekční lahvičce, která obsahuje 15, 25, 40 nebo 60 mikrogramů aktivní látky darbepoetin alfa.

Nespo obsahuje dále dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu na injekci .

Jak Nespo vypadá a co obsahuje toto balení

Nespo je čirá, bezbarvá nebo lehce perleťově zabarvená tekutina. Přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm patrné částice.

Nespo je k dispozici v baleních po 1 nebo 4 injekčních lahvičkách (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce přípravku Nespo je:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nizozemsko

Držitelem rozhodnutí o registraci přípravku Nespo je:
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itálie

Další informace

Pokud chcete získat další informace o tomto přípravku, spojte se, prosím, s místním zástupcem společnosti, která má oprávnění dodávat Nespo na trh.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena únor 2008.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Nespo 10 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 15 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 20 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 30 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 40 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 50 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 60 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 80 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 100 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 130 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 150 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 300 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
Nespo 500 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (SureClick)
darbepoetinum alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.

Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je Nespo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Nespo používat
3. Jak se Nespo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Nespo uchovávat
6. Další informace
7. Pokyny k injekčnímu podání přípravku Nespo v předplněném peru

1. CO JE NESPO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Lékař Vám předepsal Nespo (antianemikum) k léčbě anémie. Anémie je onemocněním, kdy krev neobsahuje dostatek červených krvinek. Jejimi příznaky mohou být únavnost, slabost a dušnost.

Nespo účinkuje přesně stejným způsobem jako přirozený hormon erytropoetin. Erytropoetin vzniká v ledvinách a podněcuje kostní dřeň k tvorbě většího množství červených krvinek. Účinnou látkou obsaženou v Nespu je darbepoetin alfa, vyrobený genovou technologií v buňkách vaječníku čínského křečka (CHO-K1).

Pokud máte chronické selhávání ledvin

Nespo se používá k léčbě symptomatické anémie, která doprovází chronické selhávání ledvin, a to u dospělých a u dětí. Při selhávání ledvin se v nich nevytváří dostatek přirozeného hormonu erytropoetinu, což často způsobuje anémii.

Organismus potřebuje k vytvoření většího počtu červených krvinek určitý čas; proto účinek léčby zaznamenate přibližně po čtyřech týdnech. Váš obvyklý dialyzační režim neovlivní schopnost Nespa léčit anémii.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo se používá k léčbě anémie s příznaky u dospělých pacientů s maligním nádorovým onemocněním non-myeloidního typu, kteří dostávají chemoterapii.

Jedním z hlavních nežádoucích účinků chemoterapie je, že tlumí tvorbu krevních buněk v kostní dřeni. Zpočátku dochází k poklesu počtu bílých krvinek. To je způsobeno tím, že červené krvinky mají v cirkulující krvi o mnoho delší životnost. K poklesu počtu červených krvinek a ke vzniku anémie může dojít spíše v období na konci chemoterapie, zvláště pokud se jednalo o podávání většího množství chemoterapeutik.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE NESPO POUŽÍVAT

NEPOUŽÍVEJTE Nespo:

- jestliže Vám byl zjištěn vysoký krevní tlak, který není kontrolován jiným lékem předepsaným Vaším lékařem
- jestliže jste precitlivělý(á) na Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO nebo na kteroukoliv další složku Nespa.

Zvláštní opatrnosti při použití Nespo je zapotřebí

Oznamte prosím svému lékaři, jestliže v současné době **trpíte** nebo jste v **minulosti trpěl(a)**:

- vysokým krevním tlakem, který je léčen jinými léky předepsanými Vaším lékařem;
- srpkovitou anémií;
- epileptickými záchvaty;
- křečemi (záchvaty);
- onemocněním jater;
- výrazně nedostatečnou odpovědí na léky používané k léčbě anémie; nebo
- alergií na latex. Kryt jehly předplněného pera obsahuje derivát latexu.

Zvláštní upozornění

- Pokud máte příznaky zahrnující neobvyklou únavu a nedostatek energie, může to znamenat, že máte aplazii červené krevní řady (PRCA) , která byla hlášena u některých pacientů. PRCA znamená, že organismus buď významně snížil produkci červených krvinek, nebo dokonce zcela přestal s jejich tvorbou, což má za následek závažnou anémii. Začnete-li pociťovat tyto příznaky, měl(a) byste vyhledat svého ošetřujícího lékaře, který určí nejvhodnější postup léčby Vaší anémie.
- Váš lékař by se měl snažit udržovat Vaši hladinu hemoglobinu mezi 10 a 12 g/dl.
- Jestliže máte chronické selhání ledvin, existuje zvýšené riziko závažných problémů se srdcem a krevními cévami (kardiovaskulárních příhod) pokud je příliš vysoká Vaše hladina hemoglobinu.

- V případě, že trpíte nádorovým onemocněním, mějte na paměti, že Nespo může působit jako růstový faktor krvinek a za určitých okolností může mít negativní vliv na Vaše nádorové onemocnění. Podle Vaší individuální situace může být vhodnější krevní transfúze. Projednejte prosím tuto skutečnost s Vaším ošetřujícím lékařem.
- Nesprávné podávání zdravým osobám může způsobit život ohrožující srdeční nebo cévní komplikace.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Počtem červených krvinek mohou být ovlivněny léky cyklosporin a takrolimus. Je důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda některý z těchto léků užíváte.

Podobně jako u všech ostatních léků, informujte, prosím, svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání Nespa spolu s jídlem a pitím

Jídlo a pití Nespo neovlivňuje.

Těhotenství a kojení

Nespo nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda

- jste těhotná,
- myslíte si, že byste mohla být těhotná,
- plánujete otěhotnět.

Není známo, zda se darbepoetin alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud užíváte Nespo, musíte přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nespo by neměl ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

3. JAK SE NESPO PŘEDPLNĚNÉ PERO (SURECLICK) POUŽÍVÁ

Na základě vyšetření krve rozhodl Váš lékař o léčbě Nespem, protože Vaše hladina hemoglobinu je 10 g/dl nebo nižší. Vaše injekce má být podávána pod kůži (subkutánně), a je proto možné používat předplněné pero Nespo. Lékař také rozhodne o tom, jaké množství léku budete užívat a jak často, aby se Vaše hladina hemoglobinu udržela mezi 10 a 12 g/dl. To se může výrazně lišit pro dospělé a děti..

Podávání injekcí Nespa pacientem samotným

Váš lékař rozhodl, že pro Vás bude nejvhodnější, abyste si podával(a) injekce Nespa sám (sama) nebo aby Vám ji podával Váš pečovatel či sestra předplněným perem. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce předplněným perem podávat, Vám ukáže lékař, sestra nebo lékárník. Nepokoušejte si dát injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a). **Nikdy si sám (sama) nepodávejte Nespo do žíly. Předplněné pero je určeno pouze k podkožnímu podání injekce.**

Pokud trpíte chronickým selháváním ledvin

Nespo v předplněném peru se podává v jedné injekci jednou týdně nebo jednou za dva týdny nebo jednou za měsíc.

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka Nespa na kilogram Vaší tělesné hmotnosti buď:

- 0,75 mikrogramů jednou za dva týdny nebo
- 0,45 mikrogramů jednou týdně.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a jednou za čtyři týdny může upravit dávku podle potřeby.

Až dojde k úpravě anémie, bude Váš lékař v pravidelných kontrolách krve pokračovat a může dávku dále upravovat za účelem dosažení dlouhodobé kontroly anémie. Váš lékař Vás bude informovat, pokud dojde ke změně dávky.

Pravidelně bude sledován také Váš krevní tlak, a to zvláště na začátku léčby.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Lékař rozhodl o změně způsobu podávání injekcí (přechod od podkožní aplikace k podávání nitrožilnímu). V případě změny začnete na stejné dávce, kterou právě dostáváte a Váš lékař provede odběr krve, aby se zajistilo, že je anémie stále léčena odpovídajícím způsobem.

Pokud lékař rozhodl Vaši léčbu změnit z r-HuEPO (erytropoetin vyrobený genovou technologií) na Nespo, stanoví, zda budete dostávat dávku Nespa jednou týdně nebo jednou za dva týdny. Způsob podání injekce je stejný jako v případě r-HuEPO, ale Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku máte užívat a kdy, a bude-li to nutné, dávku upraví.

Pokud dostáváte chemoterapii

Nespo budete dostávat v jedné podkožní injekci buď jednou týdně, nebo jednou za tři týdny.

Pro léčbu anémie bude úvodní dávka buď

- 500 mikrogramů jednou za tři týdny (6,75 mikrogramů přípravku Nespo na kilogram Vaší tělesné hmotnosti) nebo
- 2,25 mikrogramů (jednou týdně) Nespa na kilogram tělesné hmotnosti.

Váš lékař bude provádět pravidelné odběry krve, aby zkontroloval, jak anémie reaguje na léčbu a může upravit dávku podle potřeby. Léčba bude trvat přibližně čtyři týdny po ukončení chemoterapie. Lékař Vám sdělí, kdy přesně máte Nespo přestat užívat.

V některých případech může lékař doporučit doplňkové podávání přípravků železa.

Jestliže jste použil(a) více Nespa, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více Nespa, než potřebujete, nemělo by dojít k žádným závažným potížím. I přesto se, prosím, obraťte na svého lékaře, pokud k tomu dojde. V případě, že se v jakémkoliv ohledu nebudete cítit dobře, neprodleně vyhledejte svého lékaře, sestru nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci Nespa

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku Nespa, měl(a) byste se spojit se svým lékařem a dohodnout se, kdy byste měl(a) další dávku podat.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Nespo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U některých pacientů užívajících Nespo se vyskytly následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (pozorované u více než 10 ze 100 osob)

- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Zadržování tekutin (edém)

Časté (pozorované u více než 1 ze 100 osob)

- Krevní sraženiny (trombóza)
- Bolest okolo místa vpichu
- Vyrážka a/nebo zčervenání kůže

Vzácné (pozorované u více než 1 z 10 000 osob)

Závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat:

- Náhlé život ohrožující alergické reakce (anafylaxe)
- Otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla který může činit potíže při polykání nebo dýchání (angioedém)
- Dušnost (dyspnoe)
- Kožní vyrážka
- Kopřivka

Velmi vzácné (pozorované u méně než 1 z 10 000 osob)

- Čistá aplazie červených krvinek (PRCA) – (anémie, neobvyklá únava a nedostatek energie)

U pacientů léčených přípravkem Nespo byly hlášeny křeče (záchvaty).

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK NESPO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte Nespo, jestliže si myslíte, že mohlo dojít k jeho zmrznutí. Poté, co pero vyndáte z chladničky a necháte ho stát při pokojové teplotě přibližně 30 minut, musí být přípravek buď použit do 7 dnů nebo zlikvidován.

Přípravek Nespo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a štítku za Doba použitelnosti. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Nespo obsahuje

Přípravek Nespo (SureClick) je dodáván v předplněném peru, které obsahuje buď 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 nebo 500 mikrogramů účinné látky darbepoetinu alfa.

Nespo obsahuje dále dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, polysorbát 80 a vodu pro injekci.

Jak Nespo vypadá a co obsahuje toto balení

Nespo je čirá, bezbarvá nebo lehce perleťově zabarvená tekutina. Přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm patrné částice.

Nespo (SureClick) je k dispozici v balení obsahujícím 1 nebo 4 předplněná pera (na trhu nemusí být všechny velikosti balení).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Společností oprávněnou Nespo vyrábět je:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Nizozemsko

Společností oprávněnou Nespo uvádět na trh je:

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Itálie

Další informace

Pokud chcete získat další informace o tomto přípravku, spojte se, prosím, s místním zástupcem společnosti, která má oprávnění dodávat Nespo na trh.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena únor 2008.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Pokyny jak postupovat při podávání Nespa pacientem samotným

Tento oddíl obsahuje pokyny, jak se správně používá Nespo předplněné pero. Je důležité, abyste se nepokoušel(a) sám (sama) sobě podávat Nespo, dokud Vám lékař, sestra nebo lékárník neposkytne odborný zázrak. Pokud si nejste jist(a) způsobem podávání injekcí nebo pokud máte jakékoliv další otázky, požádejte, prosím, svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o pomoc.

Jak použijete vy nebo jiná osoba Nespo předplněné pero?

Lékař vám předepsal Nespo předplněné pero k injekci jednou týdně do podkožní tkáně. Váš lékař, sestra nebo lékárník rozhodne o tom, jaké množství léku budete užívat a jak často si ho budete podávat. Každé Nespo předplněné pero použijte pouze jednou.

Vybavení:

K podání injekce budete potřebovat:

- nové Nespo předplněné pero; a
- alkoholový tampón nebo podobný.

Příprava na injekci Nespa?

1. Vyměte předplněné pero z chladničky. Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněné pero stát po dobu 30 minut při pokojové teplotě. Nespo neohřívejte žádným jiným způsobem (neohřívejte jej například v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě). Předplněné pero navíc nevystavujte přímému slunečnímu světlu.
2. Předplněným perem netřepte.
3. **Neodstraňujte** šedé chránítka jehly z předplněného pera dříve, než jste připraven(a) k injekci.
4. Zkontrolujte, zda se jedná o správnou dávku, která Vám byla lékařem předepsána.
5. Zkontrolujte dobu použitelnosti na etiketě předplněného pera (Použitelné do:). Nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce.
6. Zkontrolujte vzhled Nespa přes kontrolní okénko v předplněném peru. Musí jít o čirou, bezbarvou nebo lehce perleťově zabarvenou tekutinu. Přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm patrné částice.
7. **Důkladně si umyjte ruce.**
8. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené a čisté místo a na dosah si připravte vše, co potřebujete.



7a. Výběr a příprava místa vpichu

1. Vyberte místo vpichu

Aby pero správně pracovalo, musí být místo vpichu pevné.

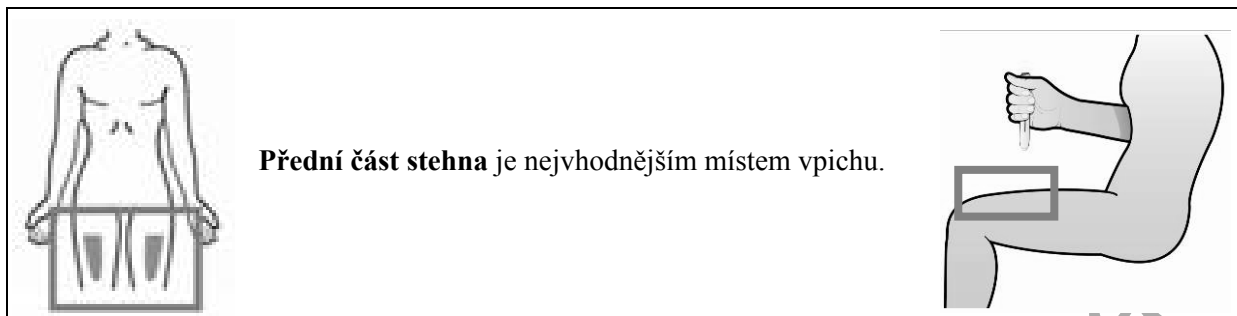
Nejvhodnějším místem pro injekci pro předplněné pero Nespo je přední strana stehna.

Změna místa vpichu:

Můžete pravidelně měnit místo vpichu pro každou injekci, abyste předešel(a) jeho bolestivosti.

Injekci nepodávejte do místa, kde je kůže jemná, otlačená, červená nebo tvrdá. Vyhněte se zjizveným místům.

2a. Pokyny pro nejvhodnější místo vpichu



2b. Pokyny pro jiná místa vpichu

Pokud použijete jiná místa vpichu, je velmi důležité dostatečně napnout povrch místa vpichu, aby bylo možno injekci úspěšně podat.

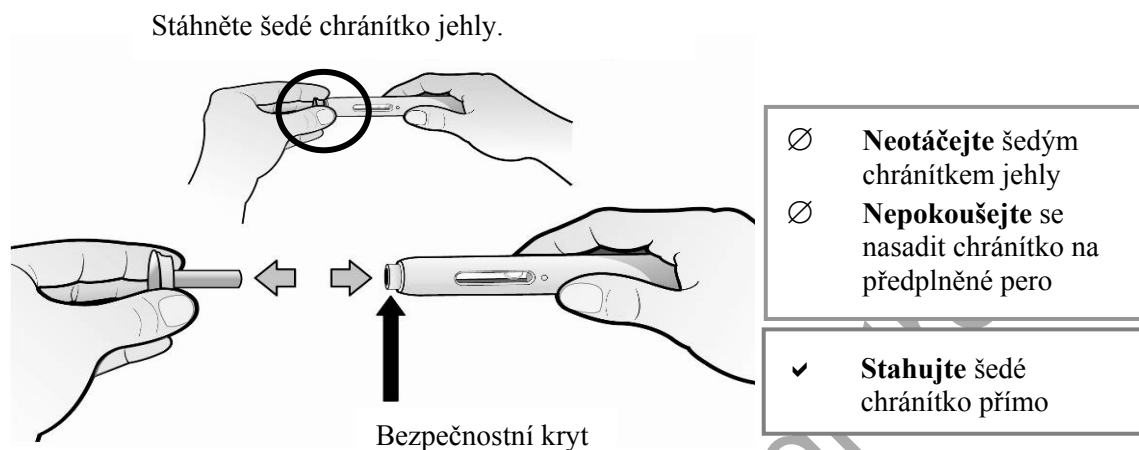
	Technika napnutí Ujistěte se, že kůže pod a okolo předplněného pera je pevná a napnutá a poskytuje dostatečný odpor, aby se bezpečnostní kryt úplně zasunul a odblokoval pero.
	Můžete použít břicho, kromě oblasti 5 cm okolo pupku. Pro podání do břicha se doporučuje lehnout si na záda a napnout kůži v místě vpichu, aby se vytvořil pevný a napnutý povrch.
	Bude-li Vám injekci podávat někdo jiný, může použít též zadní stranu paží. Pro paže se doporučuje natáhnout kůži v místě vpichu, aby se vytvořil pevný a napnutý povrch.

3. Příprava místa

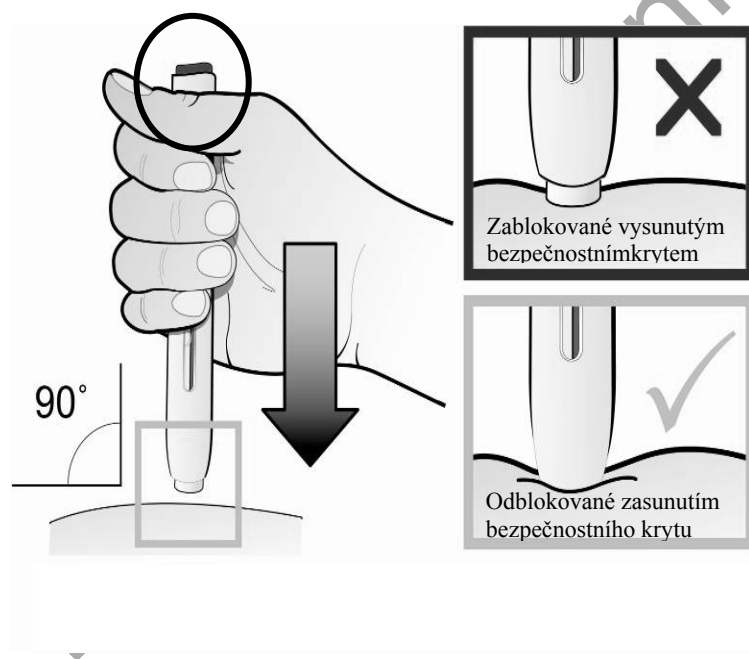
Pro přípravu oblasti kůže, kam bude Nespo injikován, vydezinfikujte kůži pomocí alkoholového tampónu. **Před podáním injekce se tohoto místa znovu nedotýkejte.**

7b. Injekce Nespa za použití předplněného pera

1. Stáhněte šedé chránítko jehly.



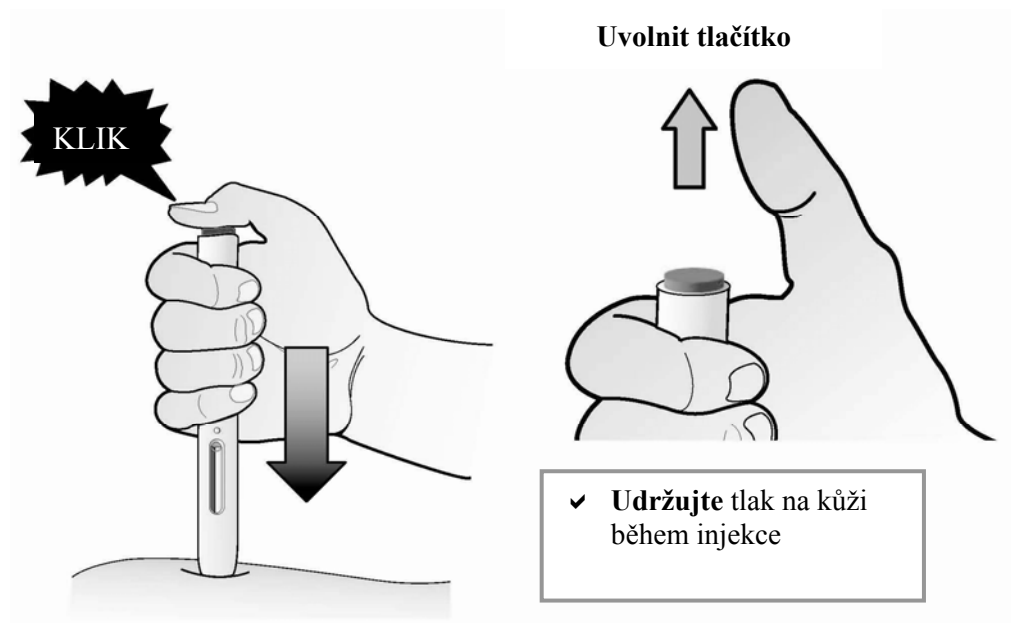
2. Nedotýkejte se červeného tlačítka. Přitiskněte předplněné pero na kůži, aby došlo k odblokování bezpečnostního krytu.



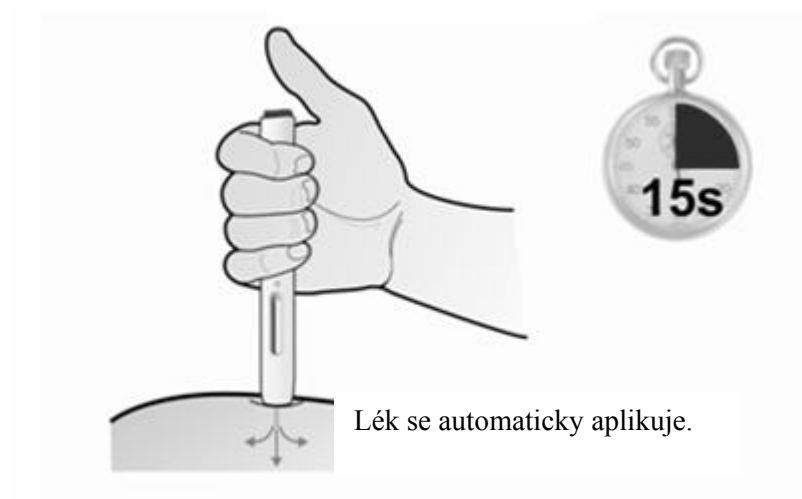
Ø **Nestlačujte** červené tlačítko, dokud se úplně nezasune bezpečnostní kryt.

- ✓ **Udržujte** dostatečný tlak směrem dolů, aby se žlutý bezpečnostní kryt úplně zasunul a červené tlačítko zůstalo odblokované.
- ✓ **Držte** předplněné pero v pravém úhlu (90°) na místo vpichu.

3. Krátce stlačte a uvolněte červené tlačítko.



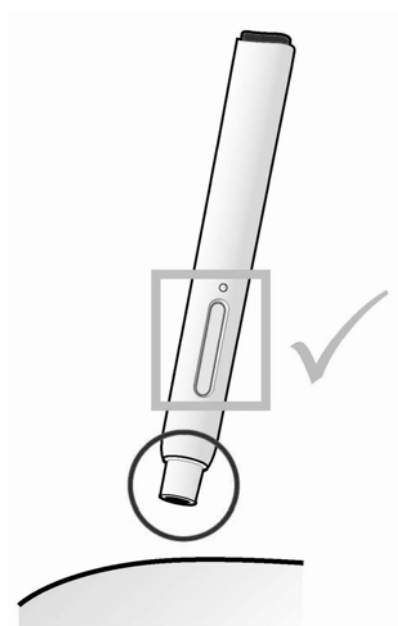
4. Pomalu odpočítávejte 15 sekund do ukončení injekce



Ø **Nehýbejte** předplněným perem během injekce.

- ✓ **Počkejte** na ukončení injekce před uvolněním tlaku.
- ✓ **Můžete slyšet druhé kliknutí**, když červené tlačítko vyskočí zpět.

5. Zkontrolujte okénko, abyste se ujistil(a), že byla aplikována celá dávka



Bezpečnostní kryt po použití.

- ✓ Prohlédněte kontrolní okénko, jestli zežloutlo.
- ! Pokud kontrolní okénko není žluté, musíte kontaktovat Vašeho lékaře, sestru nebo lékárníka.

Likvidace použitých předplněných per

- Nespo předplněné pero nesmí být NIKDY znovu použito.
- Na použité předplněné pero NIKDY nenasazujete zpět šedý kryt jehly.
- Použité předplněné pero musí být zlikvidováno v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Nepovinný samostatný přídatný leták

Přední strana – Návod jak začít s podáváním přípravku Nespo

Nespo SureClick předplněné pero – Před použitím si přečtěte příbalovou informaci				
ČESKY	Nejvhodnějším místem je přední strana stehna	Jiná vhodná místa jsou břicho a zevní strana paží.	Na jiných místech vpichu <u>napněte kůži</u>	Pokyny pro injekci na druhé straně
			Napnout Místo vpichu musí být pevné a napnuté	

Zadní strana – Návod jak začít s podáváním přípravku Nespo

ČESKY	(1) Stáhněte šedé víčko jehly	(2) Nedotýkejte se červeného tlačítka. Přitiskněte pero na kůži, aby došlo k odblokování bezpečnostního krytu X Zablokováno	(3) Krátce stlačte a uvolněte červené tlačítko	(4) Pomalu počítejte do 15 do ukončení injekce	(5) Zkontrolujte okénko
	Ø Neotáčejte šedým víčkem jehly	✓ Odblokováno	Klik Tlačte stále odblokovaným perem proti kůži		✓ Pokud zežloutlo, je injekce dokončena.

Přípavek již není registrován