

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonsentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 10 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (25 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/001 1-pakning blister
EU/1/01/184/002 4-pakning blister
EU/1/01/184/033 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem

Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonsentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 15 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,375 ml (40 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/003 1-pakning blister
EU/1/01/184/004 4-pakning blister
EU/1/01/184/034 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 20 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (40 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/005 1-pakning blister
EU/1/01/184/006 4-pakning blister
EU/1/01/184/035 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonsentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 30 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,3 ml (100 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/007 1-pakning blister
EU/1/01/184/008 4-pakning blister
EU/1/01/184/036 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erytropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erytropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erytropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 40 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (100 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/009 1-pakning blister
EU/1/01/184/010 4-pakning blister
EU/1/01/184/037 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (100 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/011 1-pakning blister
EU/1/01/184/012 4-pakning blister
EU/1/01/184/038 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonsentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 60 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,3 ml (200 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/013 1-pakning blister
EU/1/01/184/014 4-pakning blister
EU/1/01/184/039 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere

hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat

stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonsentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 80 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (200 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/015 1-pakning blister
EU/1/01/184/016 4-pakning blister
EU/1/01/184/040 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erytropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erytropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulyocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulyocytpæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erytropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 100 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (200 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/017 1-pakning blister
EU/1/01/184/018 4-pakning blister
EU/1/01/184/041 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrhythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 10 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (25 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/069 1-pakning blister
EU/1/01/184/070 4-pakning blister
EU/1/01/184/071 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 10 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (25 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/019 1-pakning blister
EU/1/01/184/020 4-pakning blister
EU/1/01/184/042 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 300 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,6 ml (500 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/021 1-pakning blister
EU/1/01/184/022 4-pakning blister
EU/1/01/184/043 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt injektionssprøjte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres klar til brug i en fyldt injektionssprøjte. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generelt ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire fyldt(e) injektionssprøjte(r) indeholdende 500 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (500 µg/ml).

Injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Injektionssprøjten er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme sprøjte. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte injektionssprøjte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/031 1-pakning blister
EU/1/01/184/032 4-pakning blister
EU/1/01/184/044 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i hætteglas.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres i hætteglas. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erytropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erytropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erytropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutantsubkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af ”Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)” skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik hætteglasset tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire hætteglas med gummiprop indeholdende 15 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (15 µg/ml).

Hætteglasset er produceret af glas af type 1 med fluoropolymerbeklædte gummipropper.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis per hætteglas. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i hætteglasset, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad hætteglasset få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/025 1-pakning
EU/1/01/184/026 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 25 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 25 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i hætteglas.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres i hætteglas. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocyterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik hætteglasset tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire hætteglas med gummiprop indeholdende 25 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (25 µg/ml).

Hætteglasset er produceret af glas af type 1 med fluoropolymerbeklædte gummipropper.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis per hætteglas. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i hætteglasset, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad hætteglasset få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/025 1-pakning
EU/1/01/184/026 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i hætteglas.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres i hætteglas. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutant til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESAer) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutantsubkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionssprøjten tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire hætteglas med gummiprop indeholdende 40 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (40 µg/ml).

Hætteglasset er produceret af glas af type 1 med fluoropolymerbeklædte gummipropper.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis per hætteglas. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i hætteglasset, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad hætteglasset få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/027 1-pakning
EU/1/01/184/028 4-pakning blister
EU/1/01/184/033 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i hætteglas.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo leveres i hætteglas. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af Nespo (µg/uge) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge (µg/hver anden uge) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På

grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre 0,45 $\mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på 0,75 $\mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige,

efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erytropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erytropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæmi. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erytropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelseshraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.eks. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinniveauet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerer til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon.

Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cykluser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastigheder viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant

erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutan, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutan.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 49,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik hætteglasset tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med en eller fire hætteglas med gummiprop indeholdende 60 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (60 µg/ml).

Hætteglasset er produceret af glas af type 1 med fluoropolymerbeklædte gummipropper.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis per hætteglas. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i , bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/029 1-pakning
EU/1/01/184/030 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 10 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonzentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonzentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonzentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshazard ratio viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 10 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (25 µg/ml).

Spøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/045 1-pakning
EU/1/01/184/057 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa i 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskonsentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonsentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonsentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonsentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshazard ratio viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 15 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,375 ml (40 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/046 1-pakning
EU/1/01/184/058 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 20 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 20 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (40 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendt lægemiddelanvendte lægemidler samt affald heraf bør bortskaffes/destrueres i overensstemmelse med henhold til lokale kravretningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/047 1-pakning
EU/1/01/184/059 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 30 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonzentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonzentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonzentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 30 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,3 ml (100 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendt lægemiddelanvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/048 1-pakning
EU/1/01/184/060 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelseshraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocyter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 40 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (100 µg/ml).

Spøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/049 1-pakning
EU/1/01/184/061 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 50 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonzentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonzentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonzentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 50 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (100 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/050 1-pakning
EU/1/01/184/062 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 60 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,3 ml (200 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/051 1-pakning
EU/1/01/184/ 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 80 mikrogram darbepoetin alfa i 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskonsentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonsentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonsentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonsentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrene som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 80 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,4 ml (200 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendt lægemiddelanvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i overensstemmelse med henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/052 1-pakning
EU/1/01/184/064 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 100 mikrogram darbepoetin alfa i 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimale terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkoncentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 100 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,5 ml (200 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/053 1-pakning
EU/1/01/184/065 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 130 mikrogram darbepoetin alfa i 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt:

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g}/\text{hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 år har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g}/\text{uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonzentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonzentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonzentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocyter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 130 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,65 ml (200 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/072 1-pakning
EU/1/01/184/ 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 150 mikrogram darbepoetin alfa i 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmåltallet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmålniveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskonsentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonsentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonsentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonsentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshazard ratio viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 150 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,3 ml (500 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/054 1-pakning
EU/1/01/184/066 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 300 mikrogram darbepoetin alfa i 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonzentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonzentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonzentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslet og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan phlebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante

humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistik signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshastighedsdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøverperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en

farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 300 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 0,6 ml (500 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte pen, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte pen få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/001 1-pakning blister
EU/1/01/184/002 4-pakning blister
EU/1/01/184/033 1-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001

Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 500 mikrogram darbepoetin alfa i 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO-K1).

En liste over alle hjælpestoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion), opløsning i fyldt pen (SureClick).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet, som er i kemoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Nespo må kun påbegyndes af en læge med erfaring indenfor de ovennævnte indikationer.

Nespo (SureClick) leveres klar til brug i en fyldt pen. Den fyldte pen, må kun administreres subkutant. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse er anført under afsnit 6.6.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand. Nespo skal indgives enten subkutant eller intravenøst for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan indgivelse foretrækkes hos patienter, der ikke er i hæmodialyse, for at undgå perifer venepunktur.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Hæmoglobinvariabilitet skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau, som er højere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Retningslinjer for hvornår korrekt dosisjustering overholdes ved hæmoglobinværdier, som overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

En hæmoglobinstigning på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en fire ugers periode bør undgås. Hvis det skulle forekomme, skal dosis justeres som angivet.

Behandling med Nespo er delt i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfase. Der gælder forskellige retningslinjer for voksne og børn. Behandlingen af børn under 1 år er ikke blevet undersøgt.

Voksne patienter med kronisk nyresvigt

Korrigeringsfase

Initialdosis ved subkutan eller intravenøs administration er 0,45 µg/kg kropsvægt, som en enkelt injektion én gang ugentligt. Alternativt kan patienter, som ikke er i dialyse, få en initialdosis på 0,75 µg/kg subkutan som en enkelt injektion én gang hver anden uge. Hvis hæmoglobinstigningen er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl (0,6 mmol/l) over fire uger) øges dosis med omtrent 25%. Øgning af dosis må ikke finde sted mere end én gang hver 4 uge.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger reduceres dosis med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger skal dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinstigningen fortsætter, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinkoncentrationen bør måles hver eller hveranden uge, indtil et stabilt niveau er opnået. Herefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentrationen være længere.

Vedligeholdelsesfase

I vedligeholdelsesfasen kan Nespo fortsat blive administreret som en enkelt injektion én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Dialysepatienter, der skifter fra én ugentlig injektion til én injektion hver anden uge, skal til at begynde med have en dosis Nespo svarende til det dobbelte af den tidligere ugentlige dosis. Nespo kan administreres subkutan én gang månedligt med en initialdosis svarende til det dobbelte af den foregående dosis, som blev givet én gang hver anden uge, hos patienter, som ikke er i dialyse, når den tilstræbte hæmoglobinkoncentration er blevet opnået med en dosis én gang hver anden uge.

Dosen skal titreres efter behov for at opretholde det tilstræbte hæmoglobinniveau.

Hvis en dosisjustering er påkrævet for at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis justeres med ca. 25%.

Hvis hæmoglobinstigningen er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningstakten. Hvis hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte dosis Nespo til at opnå tilstrækkelig kontrol med symptomerne på anæmi.

Efter hver dosis- eller planjustering bør hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge. I behandlingens vedligeholdelsesfase må ændringer i dosis ikke foregå oftere end hver anden uge.

Hvis administrationsvejen ændres, skal samme dosis benyttes og hæmoglobinkoncentrationen skal monitoreres hver eller hveranden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinkoncentrationen på det ønskede niveau.

Kliniske studier har vist, at voksne patienter, der modtager r-HuEPO én, to eller tre gange ugentligt, kan skifte til Nespo én gang ugentligt eller én gang hver anden uge. Den initiale ugentlige dosis af

Nespo ($\mu\text{g/uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den ugentlige dosis af r-HuEPO (IE/uge) med 200. Den initiale dosis af Nespo hver anden uge ($\mu\text{g/hver anden uge}$) kan bestemmes ved at dividere hele den akkumulerede dosis af r-HuEPO, der er indgivet i løbet af en periode på to uger, med 200. På grund af individuel variation forventes titrering til optimal terapeutisk dosis for enkelte patienter. Ved udskiftning af r-HuEPO med Nespo bør den samme administrationsvej benyttes og hæmoglobinkoncentrationen monitoreres hver eller hveranden uge.

Børn med kronisk nyresvigt

Korrektionsfase

For patienter ≥ 11 år skal den initiale dosis administreres subkutant eller intravenøst og udgøre $0,45 \mu\text{g/kg}$ kropsvægt. Dosis skal administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen. Alternativt kan der hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, administreres en initialdosis på $0,75 \mu\text{g/kg}$ subkutant som en enkelt indsprøjtning en gang hver anden uge. Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er utilstrækkelig (mindre end 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) over fire uger), skal dosis øges med cirka 25 %. Dosis må ikke øges mere end en gang hver fjerde uge.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med ca. 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Hæmoglobinniveauet skal måles en gang om ugen eller en gang hver anden uge, indtil det er stabilt. Derefter kan intervallerne mellem måling af hæmoglobinkoncentration være længere.

Der findes ingen retningslinjer for tilpasning af hæmoglobinniveauet hos børn med en alder fra 1 til 10 år.

Vedligeholdelsesfase

For børn ≥ 11 år kan Nespo i vedligeholdelsesfasen stadig administreres som en enkelt indsprøjtning en gang om ugen eller en gang hver anden uge. Dialysepatienter, der er gået fra at modtage Nespo hver uge til at modtage Nespo hver anden uge, skal indledningsvis have en dosis svarende til det dobbelte af den forrige ugentlige dosis. Hos patienter, der ikke er i dialysebehandling, og hvor hæmoglobinmålet er nået gennem administration hver anden uge, kan Nespo administreres subkutant en gang om måneden ved hjælp af en initialdosis svarende til det dobbelte af den forrige dosis, der blev administreret hver anden uge.

For børn i alderen 1-18 har kliniske data fra patienter vist, at patienter, der modtager r-HuEPO to eller tre gange om ugen, kan skifte til ugentlig behandling med Nespo, og patienter, der modtager r-HuEPO en gang om ugen, kan skifte til behandling med Nespo hver anden uge. Den initiale Nespo ($\mu\text{g/uge}$)-dosis til børn hver uge eller hver anden uge kan bestemmes ved at dividere den samlede ugentlige dosis r-HuEPO (IU/uge) med 240. Som følge af individuel variabilitet, forventes de optimal terapeutiske doser at skulle titreres for hver enkelt patient. Når Nespo erstattes med r-HuEPO, skal hæmoglobinniveauet monitoreres en gang om ugen eller en gang hver anden uge, og den samme administrationsform skal anvendes.

Dosis skal om nødvendigt titreres for at nå hæmoglobinmåliveauet.

Hvis det er nødvendigt at foretage dosisjustering med henblik på at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau, anbefales det, at dosis tilpasses med cirka 25 %.

Hvis stigningen i hæmoglobinniveauet er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løbet af fire uger, skal dosis reduceres med cirka 25 %, afhængigt af stigningshastigheden. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør det overvejes at reducere dosis. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsat stiger, bør dosis reduceres med ca. 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen fortsætter med at stige, efter at dosis er reduceret, skal behandlingen midlertidigt seponeres, indtil hæmoglobinkoncentrationen begynder at falde. Herefter genoptages behandlingen med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne skal overvåges nøje for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at kontrollere symptomerne på anæmi i tilstrækkelig grad.

Når der er foretaget tilpasning af en dosis eller en behandlingsplan, skal hæmoglobinniveauet monitoreres hver uge eller hver anden uge. Ændringer i dosis må i vedligeholdelsesfasen ikke foretages oftere end hver anden uge.

Når administrationsformen ændres, skal der anvendes samme dosis, og hæmoglobinniveauet skal monitoreres hver uge eller hver anden uge, så passende dosisjustering kan foretages for at holde hæmoglobinniveauet på det ønskede niveau.

Behandling af symptomatisk kemoterapiinduceret anæmi hos cancerpatienter

Nespo bør administreres subkutan til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentrationen ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) for at øge hæmoglobinkoncentrationen til maksimalt 12 g/dl (7,5 g/mmol). Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere alt efter alder, køn og sygdommens sværhedsgrad. Det er nødvendigt, at en læge vurderer hver enkelt patients kliniske sygdomsforløb og tilstand.

På grund af variabilitet hos den enkelte patient kan der undertiden forekomme enkelte hæmoglobinkoncentrationer, som ligger over eller under den ønskede hæmoglobinkoncentration. Variationen i hæmoglobinkoncentration skal afhjælpes via dosisstyring, hvor målet er en ønsket hæmoglobinkoncentration på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at hæmoglobinkoncentrationen ligger på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) igennem længere tid. Retningslinjerne for tilstrækkelig dosisjustering i tilfælde, hvor hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Den anbefalede initialdosis er 500 µg (6,75 µg/kg) administreret én gang hver tredje uge. Alternativt kan der administreres en dosis én gang ugentligt på 2,25 µg per kilogram kropsvægt. Hvis patientens kliniske respons (udmattethed og hæmoglobinrespons) er utilstrækkelig efter ni uger, vil yderligere behandling muligvis ikke være effektiv.

Behandling med Nespo bør standses ca. 4 uger efter endt kemoterapibehandling.

Når det kliniske resultat for den enkelte patient er opnået, skal dosis reduceres med 25 til 50% for at sikre, at der anvendes den lavest godkendte Nespo-dosis til at fastholde hæmoglobinkoncentrationen på et niveau, hvor symptomerne på anæmi kan kontrolleres. Det bør overvejes at titrere dosis mellem 500 µg, 300 µg og 150 µg.

Patienterne skal overvåges nøje. Hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis reduceres med ca. 25 to 50 %. Behandlingen med Nespo skal midlertidigt seponeres, hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l). Behandlingen genoptages med en dosis, der er ca. 25 % lavere end den tidligere dosis, når hæmoglobinkoncentrationen er faldet til 12 g/dl (7,5 mmol/l) eller derunder.

Hvis stigningen i hæmoglobin er større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) på fire uger, reduceres dosis med 25 til 50%.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor darbepoetin alfa r-HuEPO eller nogen af hjælpestofferne.

Dårligt kontrolleret hypertension.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Blodtrykket bør overvåges hos alle patienter, især når behandlingen med Nespo iværksættes. Hvis blodtrykket er vanskeligt at kontrollere selv efter iværksættelse af passende foranstaltninger, kan hæmoglobin reduceres ved at sænke eller seponere doseringen af Nespo (se afsnit 4.2).

For at sikre effektiv erythropoiese bør jernstatus evalueres hos alle patienter før og under behandling. Ekstra jerntilførsel kan være nødvendigt.

Manglende effekt af behandling med Nespo bør foranledige en søgning efter forårsagende faktorer. Mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin reducerer effektiviteten af erythropoiesestimulerende stoffer og bør derfor afhjælpes. Tilstødende infektioner, inflammationer eller traumatiske episoder, okkult blodtab, hæmolyse, alvorlig aluminiumintoksikation, underliggende blodsygdomme eller knoglemarvsfibrose kan også kompromittere det erythropoietiske respons. Som en del af vurderingen bør en tælling af retikulocytterne overvejes. En undersøgelse af knoglemarven bør overvejes, hvis typiske årsager til manglende respons er udelukket og patienten har retikulocytæni. Hvis knoglemarven er i overensstemmelse med PRCA, bør en anti-erythropoietin antistoftest udføres.

Der er rapporteret om pure red cell-aplasi forårsaget af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin i forbindelse med rekombinante erythropoietiske proteiner, herunder darbepoetin alfa. Dette er hovedsageligt blevet rapporteret hos patienter med CRF, som behandles subkutant. Disse antistoffer har vist sig at krydsreagere med alle erythropoietinproteiner, og patienter der er under mistanke for at have eller som har fået bekræftet tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod erythropoietin, bør ikke overgå til behandling med darbepoetin alfa (se afsnit 4.8).

Aktiv leversygdom var en eksklusionsårsag i alle undersøgelser af Nespo. Derfor findes der ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren antages at være den primære eliminationsvej for Nespo og r-HuEPO, bør Nespo altid anvendes med forsigtighed af patienter med leversygdom.

Nespo bør også benyttes med forsigtighed hos patienter med seglcelleanæmi eller epilepsi.

Anvendes Nespo ukorrekt af raske mennesker, kan dette medføre en al for stor øgning af pakket cellevolumen. Dette kan ydermere medføre livstruende komplikationer fra det kardiovaskulære system.

Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskonsentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for den målkonsentration af hæmoglobin, der anbefales i afsnit 4.2. I kliniske studier er der observeret en øget risiko for dødsfald, alvorlige hjertekarhændelser og trombose med vaskulær adgang ved indgivelse af erythropoiesestimulerende midler (ESA'er) med det formål at opnå en hæmoglobinkonsentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske forsøg har ikke påvist at der er væsentlige fordele forbundet med indgivelse af epoetiner i tilfælde, hvor hæmoglobinkonsentrationen øges ud over det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomer på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Nespo bør bruges med forsigtighed hos patienter med epilepsi. Krampeanfald er blevet rapporteret hos patienter, der får Nespo.

Patienter med kronisk nyresvigt

Supplerende jerntilskud anbefales til alle patienter med serum ferritin-værdier på under 100 µg/l eller til de patienter, hvis transferrinmætning er under 20%.

Hos patienter med kronisk nyresvigt og klinisk tegn på iskæmisk hjertesygdom eller kronisk hjertesvigt skal hæmoglobinniveauet fastsættes individuelt. Hos disse patienter bør man tilstræbe en øvre grænse på 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvis ikke alvorlige symptomer (f.eks. angina) dikterer andet.

Niveauet af serumkalium bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med Nespo. Kaliumforhøjelse er blevet rapporteret i nogle få patienter i behandling med Nespo, selvom årsagssammenhæng ikke er blevet påvist. Hvis et forhøjet eller stigende kaliumniveau observeres, bør det overvejes at standse Nespo, indtil niveauet er blevet korrigeret.

Cancerpatienter

Virkning på tumorprogression

Epoetiner er vækstfaktorer, der hovedsageligt stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller. Som ved alle vækstfaktorer, er der frygt for at epoetiner kan stimulere væksten af tumorceller. Flere kontrollerede studier har vist, at epoetiner ikke i væsentlig grad øger overlevelsesraten eller væsentligt mindsker udbredelsen af tumorer hos patienter, der har anæmi associeret med cancer.

I kontrollerede kliniske studier har brugen af Nespo og andre erythropoiesestimulerende midler (ESAer) givet følgende resultater:

- kortere tid til tumorudvikling hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, som modtager strålebehandling, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.
- kortere samlet overlevelsestid og overdødelighed som følge af sygdomsudvikling efter 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som modtager kemoterapi, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- øget risiko for dødsfald, når det indgives for at behandle en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, som hverken modtager kemoterapi eller strålebehandling. ESAer er ikke indiceret til brug i denne patientpopulation.

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske situationer være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør være baseret på en vurdering af fordele versus risici med den enkelte patients deltagelse og under hensyntagen til den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, som bør overvejes i forbindelse med denne vurdering, er tumortype og tumorstadiet, anæmiens udstrækning, forventet levetid, patientens behandlingsmiljø og patientens ønsker (se afsnit 5.1).

Hvis hæmoglobin værdier overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med solide tumorer eller lymfoproliferative maligniciteter, skal dosistilpasningen ske i overensstemmelse med afsnit 4.2, for at minimere den potentielle risiko for tromboemboliske hændelser. Blodpladeværdier og hæmoglobinniveau bør også monitoreres med faste intervaller.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De kliniske resultater opnået til nu indikerer ingen interaktion mellem Nespo og andre stoffer. Der er risiko for interaktioner med lægemidler som er tæt bundet til røde blodlegemer, f.ex. ciclosporin og tacrolimus. Hvis darbepoetin alfa gives samtidig med nogle af disse lægemidler, bør indholdet af disse lægemidler i blodet overvåges og dosis justeres, når hæmoglobinindholdet stiger.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Nespo under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings til gravide kvinder.

Da der ikke er klinisk erfaring med brug af Nespo hos ammende kvinder, bør Nespo ikke administreres til ammende kvinder. Når Nespo er absolut påkrævet, skal kvinden stoppe med at amme.

4.7 Påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af Nespos påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Der har i sjældne tilfælde været rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusiv anafylaktisk reaktion, angioødem, dyspnø, hududslæt og nældefeber i forbindelse med darbepoetin alfa.

Erfaring fra kliniske undersøgelser

Patienter med kronisk nyresvigt

Data præsenteret fra kontrollerede studier inkluderede 1357 patienter, hvoraf 766 modtog Nespo og 591 patienter modtog r-HuEPO. I Nespo-gruppen fik 83% dialyse, og 17% fik ikke dialyse.

Der blev rapporteret smerte ved injektionsstedet, som blev tilskrevet behandling i studier, hvor Nespo blev administreret via subkutan injektion. Dette sås oftere end ved r-HuEPO. Generne ved injektionsstedet var generelt milde, af forbigående karakter og optrådte hovedsageligt efter den første injektion.

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relateret til behandling med Nespo i kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hjerte	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Hypertension
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt/erytem
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tromboemboliske hændelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Cancerpatienter

De uønskede reaktioner blev fastlagt på baggrund af en datapulje fra syv randomiserede, dobbelt-blindede placebo-kontrollerede undersøgelser af Nespo, hvor i alt 2112 patienter deltog (Nespo 1200, placebo 912). I de kliniske undersøgelser indgik patienter med solide tumorer (f.eks. lunge-, bryst-, tyktarms-, ovariekræft) og lymfoide maligne sygdomme (f.eks. lymfom, multipelt myeloma).

Forekomsten af bivirkninger, der betragtes som relaterede til behandling med Nespo ud fra kontrollerede kliniske studier, er:

Medra systemorganklasse	Forekomst hos forsøgsperson	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Udslæt-erytem
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Tromboemboliske hændelser, herunder lungeembolisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Ødem
	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Smerte ved injektionsstedet

Erfaring efter markedsføring

De følgende uønskede reaktioner blev identificeret ved brug af Nespo efter markedsføring:

- Erythroblastopenia. Det er i enkelte tilfælde set, at neutraliserende antistoffer mod erythropoietin har medieret erythroblastopenia (PRCA) i forbindelse med behandling med Nespo, hovedsageligt hos patienter med CRF, som blev behandlet subkutant/subkutant. I tilfælde af at PRCA diagnosticeres, skal behandling med Nespo afbrydes, og patienterne skal ikke skifte til et andet gensplejset erythropoietisk protein (se afsnit 4.4).
- Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem, hududslæt og urticaria.
- Krampeanfald.

4.9 Overdosering

Det terapeutiske indeks for Nespo er meget bredt. Selv ved meget høje plasmakoncentrationer er der ikke observeret nogle symptomer på overdosering.

I tilfælde af polycytæmi bør Nespo midlertidigt seponeres (se afsnit 4.2). Hvis klinisk indiceret kan flebotomi udføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-anæmisk, ATC-kode: B03XA02.

Humant erythropoietin er et endogent glykoprotein hormon, der fungerer som den primære regulator af erythropoiesen gennem specifik interaktion med erythropoietin-receptoren på den erythroide stamcelle i knoglemarven. Produktionen af erythropoietin foregår primært i og reguleres af nyrerne som resultat af ændringer i iltningen af vævet. Produktionen af endogent erythropoietin er nedsat hos patienter med kronisk nyresvigt og den primære årsag til deres anæmi er erythropoietinmangel. Årsagen til anæmi hos cancerpatienter i kemoterapi er multifaktoriel. For disse patienter bidrager både erythropoietinmanglen og det nedsatte respons på erythroide stamceller af endogent erythropoietin, betydeligt til deres anæmi.

Darbepoetin alfa stimulerer erythropoiesen ved samme mekanisme som det endogene hormon. Darbepoetin alfa har fem N-koblede kulhydratkæder, hvor det endogene hormon og recombinante humane erythropoietiner (r-HuEPO) har tre. De ekstra sukkerdele kan molekylært ikke skelnes fra dem på det endogene hormon. På grund af dets øgede kulhydratindhold har darbepoetin alfa en længere terminal halveringstid end r-HuEPO og som konsekvens heraf en større *in vivo*-aktivitet. På trods af disse molekylære ændringer bibeholder darbepoetin alfa en meget præcis specificitet for erythropoietin-receptoren.

Cancerpatienter i kemoterapi

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret undersøgelse med 314 lungecancerpatienter i platinkemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet ($p < 0,001$).

Kliniske studier har vist, at darbepoetin alfa havde lignende effekt, når denne blev givet som enkelt injektion enten én gang hver tredje uge, én gang hver anden uge eller ugentligt uden øgning i totalt dosisbehov.

Sikkerheden og effektiviteten af behandling med Nespo indgivet én gang hver tredje uge med det formål at reducere behovet for transfusion af røde blodlegemer hos patienter, som får kemoterapi, blev undersøgt i en randomiseret, dobbeltblind multinational undersøgelse. Undersøgelsen omfattede 705 anæmiske patienter med ikke-myeloide maligniteter, som modtog kemoterapi med flere cyklusser. Patienterne blev randomiseret til at modtage en dosis på 500 µg Nespo én gang hver tredje uge eller 2,25 µg/kg én gang om ugen. I begge grupper blev dosis reduceret med 40 % i forhold til den tidligere dosis (f.eks. var første dosisreduktion en reduktion til 300 µg i gruppen, der modtog dosis én gang hver tredje uge, og til 1,35 µg/kg i gruppen, der modtog dosis én gang om ugen), hvis hæmoglobintallet steg med mere end 1 g/dl over en periode på 14 dage. I gruppen, som modtog dosis én gang hver tredje uge, krævede 72 % af patienterne dosisreduktioner. I gruppen, som modtog dosis én gang om ugen, krævede 75 % af patienterne dosisreduktioner. Undersøgelsen understøtter antagelsen om, at 500 µg én gang hver tredje uge er sammenlignelig med en ugentlig dosis, når det gælder hyppigheden af forsøgspersonernes modtagelse af mindst én transfusion med røde blodlegemer i perioden fra uge 5 til slutningen af behandlingsforløbet.

I en prospektiv, randomiseret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 344 anæmiske patienter med lymfoproliferative maligniteter i kemoterapi, var der en signifikant reduktion i blodtransfusionsbehovet og en forbedring af hæmoglobinrespons ($p < 0,001$). Der blev ligeledes fundet en reduktion i træthed, målt ved hjælp af "Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)" skala.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der hovedsagelig stimulerer dannelsen af røde blodlegemer. Erythropoietin-receptorer kan være udtrykt i overfladen på en række forskellige tumorceller.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, som omfatter i alt 2.833 patienter. Heraf var de fire dobbeltblinde placebokontrollerede studier, mens ét var et ublindt-studie. To af studierne omhandlede patienter, som modtog kemoterapi. Målkonzentrationen af hæmoglobin i to af studierne var > 13 g/dl, og i de øvrige tre studier var den 12-14 g/dl. Det ublindede studiet viste ingen forskel i den samlede overlevelseshastighed hos patienter, der blev behandlet med rekombineret humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier lå hazard ratioen for den samlede overlevelse på mellem 1,25 og 2,47 i kontrolgruppens favør. Disse undersøgelser har påvist en konsekvent, men uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter med anæmi, der er forbundet med forskellige almindelige former for cancer, og som modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin sammenlignet med kontroller. Resultaterne for den samlede overlevelseshastighed i forsøgene kan ikke på tilfredsstillende måde forklares ud fra forskellene i forekomsten af tromboser og relaterede komplikationer mellem de patienter, der modtog rekombineret humant erythropoietin, og kontrolgruppen.

Der er også foretaget en systematisk gennemgang af flere end 9.000 cancerpatienter, som deltog i 57 kliniske forsøg. En metaanalyse af de samlede overlevelseshdata viste en vurderet hazard ratio på 1.08 i kontrolgruppens favør (95 % CI: 0,99, 1,18; 42 forsøg og 8.167 patienter).

Der blev observeret en øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser (RR 1,67, 95 % CI: 1,35, 2,06, 35 forsøg og 6.769 patienter) blev observeret hos patienter, der modtog behandling med rekombineret humant erythropoietin. Der er dermed konsekvente tegn på, at stoffet kan være til væsentlig skade for patienter med cancer, som modtager behandling med rekombineret humant erythropoietin. Det er uklart, i hvor høj grad disse resultater berører indgivelsen af rekombineret humant erythropoietin til patienter med cancer, som modtager kemoterapi med det formål at opnå en hæmoglobinkoncentration på under 13 g/dl, fordi de medtagne data kun indeholder få patienter med disse karakteristika.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af dets større kulhydratindhold beholdes darbepoetin alfa-niveauet i kredsløbet over den minimale koncentration, der stimulerer til erythropoiese i længere tid end ækvivalente molære doser af r-HuEPO. Dette tillader en sjældnere administration af darbepoetin alfa for at opnå samme biologiske respons.

Patienter med kronisk nyresvigt

Darbepoetin alfas farmakokinetik er blevet klinisk undersøgt hos patienter med kronisk nyresvigt efter intravenøs og subkutan administration. Darbepoetin alfas terminale halveringstid er 21 timer (SD 7,5) ved intravenøs administration. Clearance for darbepoetin alfa er 1,9 ml/t/kg (SD 0,56) og fordelingsvolumen (V_{ss}) er omtrent lig plasmavolumen (50 ml/kg). Biotilgængeligheden er 37% ved subkutan administration. Efter månedlig administration af darbepoetin alfa ved subkutane doser fra 0,6 til 2,1 µg/kg var den terminale halveringstid 73 timer (SD 24). Når darbepoetin alfa administreres subkutant, har det en længere terminal halveringstid, end når det administreres intravenøst, hvilket skyldes den subkutane absorptionskinetik. I kliniske forsøg blev der observeret minimal akkumulation for begge administrationsveje. I prækliniske forsøg er det vist, at den renale clearance er minimal (op til 2% af den totale clearance) og ikke påvirker serum halveringstiden.

Resultater opnået ved indgift af Nespo til 809 patienter i kliniske undersøgelser i Europa blev analyseret med henblik på at kunne fastsætte den dosis, som er påkrævet for at fastholde hæmoglobin; der blev ikke observeret nogen forskel på den gennemsnitlige ugentlige dose uanset om injektionen skete intravenøst eller subkutant.

Ved vurderingen af de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa hos børn (3-16 år) med kronisk nyresvigt (CRF), som enten var eller ikke var i dialysebehandling, blev der fastlagt farmakokinetiske profiler for prøveperioder op til 1 uge (168 timer) efter en enkelt subkutan eller intravenøs dosis. Sammenlignet med de farmakokinetiske data fra voksne med kronisk nyresvigt (CRF), hvor der blev brugt samme prøvevarighed, blev det påvist, at de farmakokinetiske egenskaber ved darbepoetin alfa var de samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF). Efter intravenøs administration blev der observeret en forskel på cirka 25 % mellem børn og voksne i området under kurven fra en tidsfaktor 0 til ubestemt tid ($AUC[0-\infty]$). Forskellen var dog mindre end det dobbelte område i $AUC(0-\infty)$, der blev observeret hos børn. $AUC(0-\infty)$ var næsten det samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter subkutan administration. Halveringstiden var også næsten den samme hos børn og voksne med kronisk nyresvigt (CRF) efter både intravenøs og subkutan administration.

Cancerpatienter i kemoterapi

Efter subkutan indgift af 2,25 µg/kg til voksne cancerpatienter, opnåedes en gennemsnitlig peakkoncentration på 10,6 ng/ml (SD 5,9) darbepoetin alfa i løbet af en gennemsnitstid på 91 timer (SD 19,7). Disse parametre stemte overens med den lineære dosis farmakokinetik over et bredt dosisinterval (0,5 til 8 µg/kg ugentlig og 3 til 9 µg/kg hver anden uge). Der var ingen ændring i de

farmakokinetiske parametre ved gentagen indgift over 12 uger (dosering hver uge eller hver anden uge). Der var en forventet moderat (< 2 gange) forøgning af serumkoncentrationen, når man nærmede sig steady state, men ingen uventet akkumulering ved gentagen indgift. Der blev foretaget en farmakokinetisk undersøgelse af patienter med kemoterapiinduceret anæmi behandlet med 6,75 µg/kg darbepoetin alfa administreret SC hver tredje uge kombineret med kemoterapi, hvilket gjorde det muligt endeligt at fastslå den terminale halveringstid. I denne undersøgelse var den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid 74 (SD 27) timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle undersøgelser af Nespo udført på rotter og hunde, sås en markant stigning i hæmoglobin, hæmatokrit, antallet af røde blodlegemer og retikulocytter, som svarer til den forventede farmakologiske effekt. Bivirkninger ved meget høje doser, blev alle vurderet at være relateret til en forhøjet farmakologisk effekt (nedsat vævsperfusion pga. øget blodviskositet). Der var bl.a. tale om myelofibrose og milt hypertrofi, såvel som en øgning af bredden af EKG-QRS komplekset hos hunde, men der observeredes ingen dysrythmia og ingen effekt på QT intervallet.

Nespo vist ikke noget genotoksisk potentiale, og ej heller havde det nogen effekt på celledelingen af ikke-hæmatologiske celler hverken *in vitro* eller *in vivo*. I de kroniske toksicitets undersøgelser observeredes hverken tumorogene eller uventede mitogene respons i nogen vævstyper. Darbepoetin alfas carcinogene potentiale er endnu ikke blevet evalueret ved langtids dyrestudier.

I undersøgelser udført på rotter og kaniner blev der ikke observeret nogen kliniske relevante beviser for skadelig effekt hverken hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling. Transporten over placenta var minimal. Der sås ingen ændring i fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumfosfat enkelbasisk
natriumfosfat dobbelbasisk
natriumchlorid
polysorbat 80
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør Nespo ikke blandes eller administreres som en infusion sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant brug tillades det, at Nespo fjernes én gang fra opbevaringen i en enkelt periode på højst 7 dage ved stuetemperatur (op til 25°C). I det øjeblik injektionsspennen tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (op til 25°C), skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningen indeholder en eller fire fyldt(e) pen(ne) med 500 µg Nespo injektionsvæske, opløsning i 1 ml (500 µg/ml).

Sprøjterne inden i pennen er produceret af glas af type 1 med 27 gauge nåle af rustfrit stål. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se afsnit 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Pakken indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Nespo (SureClick) forfyldt pen giver en fuld dosis af hver styrke.

Nespo er et sterilt men ukonserveret produkt. Der må ikke administreres mere end én dosis med samme fyldt pen. Hver pen må kun bruges én gang. Enhver medicinrest, der måtte være tilbage i den fyldte, bør kasseres.

Før administration skal Nespo opløsningen undersøges for synlige partikler. Kun opløsninger som er farveløse, klare eller let opaliserede bør injiceres. Ryst ikke. Lad den fyldte få stuetemperatur før injektion.

Benyt forskellige injektionssteder og injicer langsomt for at undgå ubehag ved injektionsstedet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/056 1-pakning
EU/1/01/184/068 4-pakning

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 08. juni 2001
Dato for sidste fornyelse: 19. maj 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

De kan finde yderligere oplysninger om dette medicinalprodukt på webstedet for Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederlandene

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Farmakovigilanssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at farmakovigilanssystemet som beskrevet i version 3.0 i Modul 1.8.1. i ansøgningen om markedsføringstilladelse er på plads og fungerer inden og imens produktet er på markedet.

Risikostyringsplan

MAH har forpligtet sig til at udføre forsøgene og andre lægemiddelovervågende aktiviteter, som er beskrevet i Lægemiddelovervågningsplanen, i henhold til aftalen i version 1 (20. april 2007) af Risikostyringsplanen (RMP), der findes i modul 1.8.2. af Marketinggodkendelsesansøgningen samt efterfølgende opdateringer af Risikostyringsplanen, som CHMP har aftalt.

I henhold til CHMP's Retningslinjer for risikostyringssystemer for medicinske produkter til human brug skal den opdaterede risikostyringsplan indsendes samtidig med den næste Periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der indsendes en opdateret Risikostyringsplan

- når der modtages nye oplysninger, som kan påvirke den aktuelle Sikkerhedsspecifikation, Lægemiddelovervågningsplan eller risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter, at en vigtig (lægemiddelovervågning eller risikominimering) milepæl er nået
- på EMEA's anmodning

Periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter

Børnespecifikke periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter indsendes til de relevante myndigheder hver 6. måned i de første 2 år, efter at NESPO har opnået udvidet godkendelse til brug ved behandling af børn med CKD.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/001 1-pakning
EU/1/01/184/002 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,4 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/033

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 10 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,375 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/003 1-pakning
EU/1/01/184/004 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,375 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,375 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,375 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/034

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 15 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,375 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/005 1-pakning
EU/1/01/184/006 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,5 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/035

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 20 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/007 1-pakning
EU/1/01/184/008 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,3 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien land

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/036

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 30 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/009 1-pakning
EU/1/01/184/010 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,4 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/037

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 40 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/011 1-pakning
EU/1/01/184/012 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nespo 50 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,5 ml

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/038

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 50 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/013 1-pakning
EU/1/01/184/014 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,3 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/039

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 60 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/015 1-pakning
EU/1/01/184/016 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nespo 80 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,4 ml

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/040

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 80 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/017 1-pakning
EU/1/01/184/018 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nespo 100 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,5 ml

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/041

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 100 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,65 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/069 1-pakning
EU/1/01/184/070 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,65 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,65 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,65 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/071

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 130 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,65 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/019 1-pakning
EU/1/01/184/020 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,3 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/042

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 150 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,6 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/021 1-pakning
EU/1/01/184/022 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
0,6 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,6 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,6 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/043

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 300 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,6 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
4 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/031 1-pakning
EU/1/01/184/032 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

IV/SC
1 ml

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/044

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 500 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas til engangsbrug
4 hætteglas til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/023 1-pakning
EU/1/01/184/024 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 15 µg injektionvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 25 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 25 mikrogram darbepoetin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas til engangsbrug
4 hætteglas til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/025 1-pakning
EU/1/01/184/026 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 25 µg injektionvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas til engangsbrug
4 hætteglas til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/027 1-pakning
EU/1/01/184/028 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 40 µg injektionvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas til engangsbrug
4 hætteglas til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/029 1-pakning
EU/1/01/184/030 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 60 µg injektionvæske
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt pen indeholder 10 mikrogram darbepoetin alfa (25 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1
1 fyldt pen til engangsbrug
Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.
SureClick x 4
4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/045 1-pakning
EU/1/01/184/057 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 10 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,375 ml fyldt pen indeholder 15 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/046 1-pakning
EU/1/01/184/058 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTE KRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 15 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,375 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt pen indeholder 20 mikrogram darbepoetin alfa (40 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/047 1-pakning
EU/1/01/184/059 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 20 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt pen indeholder 30 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/048 1-pakning
EU/1/01/184/060 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 30 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt pen indeholder 40 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/049 1-pakning
EU/1/01/184/061 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 40 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt pen indeholder 50 mikrogram darbepoetin alfa (100 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfrys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/050 1-pakning
EU/1/01/184/062 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 50 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt pen indeholder 60 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/051 1-pakning
EU/1/01/184/063 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 60 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldt pen indeholder 80 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/052 1-pakning
EU/1/01/184/064 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 80 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,5 ml fyldt pen indeholder 100 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/053 1-pakning
EU/1/01/184/065 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 100 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,65 ml fyldt pen indeholder 130 mikrogram darbepoetin alfa (200 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/072 1-pakning
EU/1/01/184/073 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 130 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,65 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,3 ml fyldt pen indeholder 150 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/054 1-pakning
EU/1/01/184/066 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 150 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,3 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,6 ml fyldt pen indeholder 300 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/055 1-pakning
EU/1/01/184/067 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 300 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,6 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Darbepoetin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml fyldt pen indeholder 500 mikrogram darbepoetin alfa (500 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbelbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

SureClick x 1

1 fyldt pen til engangsbrug

Denne æske, der indeholder 1 fyldt pen til engangsbrug, er del af en pakning med 4 stk.

SureClick x 4

4 fyldte penne til engangsbrug

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP.:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/184/056 1-pakning
EU/1/01/184/068 4-pakning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
SPRØJTEETIKET FYLDT PEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Nespo 500 µg injektionsvæske
Darbepoetin alfa
SC

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Dompé Biotec S.p.A.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: BRUGEROPLYSNINGER

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
darbepoetin alfa

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.

Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Virkning og anvendelse
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Nespo
3. Hvordan De anvender Nespo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger
7. Instruktioner til injektion med den fyldte injektionssprøjte med Nespo

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Deres læge har ordineret Nespo (et lægemiddel mod blodmangel) til Dem for at behandle Deres blodmangel. Blodmangel vil sige, at Deres blod ikke indeholder et tilstrækkeligt antal røde blodlegemer, og symptomerne kan være træthed, mathed og åndenød.

Nespo virker på nøjagtig samme måde som det naturligt forekommende hormon erythropoietin. Erythropoietin produceres i nyrerne og stimulerer Deres knoglemarv til at producere flere røde blodlegemer. Det aktive stof i Nespo er darbepoetin alfa som er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamsterovarie celler (CHO-K1).

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel (anæmi) ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn. Ved nyresvigt producerer nyrerne ikke nok af det naturlige hormon erythropoietin, hvilket ofte kan forårsage blodmangel.

Fordi det vil tage Deres krop lidt tid at producere røde blodlegemer vil det vare omkring fire uger før De vil mærke nogen effekt. Deres normale dialyserutine vil ikke påvirke Nespos evne til at behandle Deres blodmangel.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet som er i kemoterapi.

En af hovedbivirkningerne ved kemoterapi er, at den forhindrer knoglemarven i at producere tilstrækkelig røde blodlegemer. I begyndelsen synes kun hvide blodlegemer at blive påvirket. Det er fordi de røde blodlegemer har en længere levetid i det cirkulerende blod. Ved slutningen af Deres kemoterapibehandling, vil antallet af Deres røde blodlegemer, især hvis De har gennemgået meget kemoterapi, falde og dermed forårsage blodmangel.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE NESPO

DE BØR IKKE anvende Nespo:

- hvis De har fået stillet diagnosen forhøjet blodtryk, som ikke behandles med anden medicin, der er ordineret af Deres læge eller
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nespo.

Vær særlig forsigtig med at anvende Nespo

Fortæl Deres læge, hvis De **lider af** eller **tidligere har lidt af:**

- forhøjet blodtryk, der behandles med anden medicin ordineret af Deres læge;
- seglcelleanæmi;
- epileptiske anfald;
- kramper (krampeanfald);
- leversygdom;
- signifikant mangel på effekt af lægemidler der bruges til behandling af blodmangel eller
- latexallergi. Nålebeskyttelseshætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af latex.

Forsigtighedsregler

- Hvis De har symptomer, der omfatter unormal træthed og mangel på energi, kan det betyde, at De har pure red cell aplasia (PRCA), der er blevet rapporteret hos patienter. PRCA betyder, at kroppen har standset eller reduceret produktionen af røde blodlegemer, hvilket medfører alvorlig anæmi. Hvis De oplever disse symptomer, skal De kontakte din læge, som vil finde det bedste handlingsforløb til behandling af Deres anæmi.
- Deres læge skal forsøge at holde Deres hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl.

- Hvis De har kronisk nyresvigt, er der en øget risiko for, at der kan opstå alvorlige problemer med Deres hjerte og blodkar (kardiovaskulære hændelser), hvis Deres hæmoglobinkoncentration er for høj.
- Hvis du er cancerpatient, skal du være opmærksom på, at Nespo kan fungere som blodcellevækstfaktor og at det under visse omstændigheder kan have en negativ virkning på din cancer. En blodtransfusion kan være at foretrække afhængigt af din individuelle situation. Du bedes tale med din læge om dette.
- For raske mennesker kan ukorrekt anvendelse medføre livstruende problemer med hjerte og kredsløb.

Anvendelse af anden medicin

Cyklosporin og tacrolimus kan påvirkes af antallet af røde blodlegemer i dit blod. Det er derfor vigtigt at De fortæller lægen hvis De får nogle af disse lægemidler.

Som det gælder for alle lægemidler skal De fortælle Deres læge, hvis De enten er i behandling med eller for nylig har været i behandling med andre lægemidler. Det gælder også lægemidler, som ikke er på recept.

Hvordan man anvender Nespo sammen med mad og drikkevarer

Mad og drikkevarer påvirker ikke Nespo.

Graviditet

Nespo er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid;
- tror De er gravid; eller
- planlægger at blive gravid.

Amning

Det vides ikke, om darbepoetin alfa udskilles i modermælken. De skal stoppe amning, hvis De anvender Nespo.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Nespo bør ikke påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. HVORDAN DE ANVENDER NESPO

Efter at have studeret blodprøveresultaterne har Deres læge vurderet, at De har behov for Nespo, fordi Deres hæmoglobinkoncentration er på 10 g/dl eller derunder. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget og hvor ofte De skal tage Nespo for at opretholde en hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl. Dette kan variere afhængigt af, om De er voksen eller barn.

Selv-injektion af Nespo

Deres læge kan beslutte, at det er bedst for Dem, hvis De selv eller en sygeplejerske injicerer Nespo. Deres læge, sygeplejerske eller apoteker vil vise Dem, hvordan De injicerer Dem selv med den fyldte

injektionssprøjte. Forsøg ikke at injicere Dem selv, hvis De ikke er blevet instrueret i det. **De må aldrig selv injicere Nespo i en vene.**

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo gives som en enkelt indsprøjtning enten én gang ugentligt, én gang hver anden uge eller én gang månedligt, enten under huden (subkutant); eller i en vene (intravenøst).

For at kontrollere Deres anæmi vil initialdosis af Nespo pr. kilogram legemsvægt være enten:

- 0,75 mikrogram én gang hver anden uge eller
- 0,45 mikrogram én gang ugentligt.

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle hvordan Deres anæmi responderer på behandlingen og justere Deres dosis hver fjerde uge hvis det er nødvendigt.

Når Deres anæmi er kontrolleret vil Deres læge regelmæssigt fortsætte med at kontrollere Deres blodværdier og Deres dosis kan blive justeret yderligere for at sikre langtidskontrol af Deres anæmi. Deres læge informerer Dem, hvis Deres dosis ændres.

Deres læge vil jævnligt kontrollere Deres blodtryk, oftest i begyndelsen af behandlingen.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Deres læge kan beslutte at ændre administreringsform (enten under huden eller i en vene). Hvis denne ændring sker, vil De starte med den samme dosis som De fik tidligere, og Deres læge vil tage blodprøver for at sikre sig at Deres blodmangel stadig behandles korrekt.

Hvis Deres læge beslutter at skifte Deres behandling fra r-HuEPO (genfremstillet erythropoietin) til Nespo, vælger lægen også, om De skal have en Nespo-injektion én gang om ugen eller én gang hver anden uge. Det injiceres på samme måde som r-HuEPO, men Deres læge vil fortælle hvilken dosis De skal tage og hvornår De skal tage den og vil om nødvendigt justere Deres dosis.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo gives som en enkeltdosis injektion enten én gang om ugen eller én gang hver tredje uge under huden.

For at rette op på Deres blodmangel, vil initialdosis være

- 500 mikrogram én gang hver tredje uge (6,75 mikrogram Nespo pr. kilo kropsvægt) eller
- 2,25 mikrogram Nespo (én gang ugentligt) pr. kilogram af Deres kropsvægt.

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle, hvorledes effekten på Deres blodmangel er, og vil hvis nødvendigt tilpasse dosis. Behandlingen vil fortsætte til cirka 4 uger efter endt kemoterapi. Deres læge vil informere Dem så snart De skal stoppe Deres Nespo-behandling.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Hvis De anvender mere Nespo end De bør

Intet tyder på, at det vil påvirke Dem alvorligt, hvis De anvender mere Nespo, end De har brug for. Hvis det sker, bør De imidlertid kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek. Hvis De føler Dem utilpas på nogen måde bør De omgående kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis De glemmer at tage Nespo

Hvis De har glemt en dosis Nespo, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De bør indsprøjte den næste dosis.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Nespo have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er opstået for nogle patienter, som fik Nespo:

Meget almindelige (observeret hos mere end 10 ud af 100 personer)

- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Væskeophobning (ødem)

Almindelige (observeret hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Blodsammenklumpning (trombose)
- Smerter rundt om injektionsstedet
- Udslæt og/eller hudrødmen

Sjældne (observeret hos mere end 1 ud af 10.000 personer)

Alvorlige allergiske reaktioner, som kan omfatte:

- Pludselig livstruende overfølsomhedsreaktion (anafylakse)
- Opsvulmen af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, hvilket kan føre til besvær med at synke eller trække vejret (angioødem)
- Stakåndethed (dyspnø)
- Hududslæt
- Nældefeber (urticaria)

Meget sjældne (observeret hos færre end 1 ud af 10.000 personer)

- Pure red cell aplasia (PRCA) – (anæmi, unormal træthed, mangel på energi)

Der er set kramper (anfald eller epilepsi) hos patienter, der behandles med Nespo.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn. Opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Brug ikke Nespo, hvis De mener, at det har været nedfrosset.

Når sprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur i ca. 30 minutter før injektionen, skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

Anvend ikke Nespo efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Medicinen må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek, hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Nespo indeholder

Nespo leveres i en fyldt injektionssprøjte som indeholder 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 eller 500 mikrogram af det aktive stof darbepoetin alfa.

Nespo indeholder også natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbeltbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Produktets udseende og pakningstørrelse

Nespo er en klar, farveløs eller svagt perlemorsfarvet væske. Hvis den er uklar, eller der er partikler i, må De ikke bruge den.

Nespo findes i pakninger med 1 eller 4 fyldte injektionssprøjter (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført). De fyldte injektionssprøjterne leveres enten med (1- & 4-pakninger) eller uden (enkeltvis) blisterpakninger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Fremstiller:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Yderligere oplysninger

For yderligere oplysninger om Nespo bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i .

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

7. INSTRUKTIONER TIL INJEKTION MED DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTE MED NESPO

Dette afsnit giver information om, hvordan De selv kan foretage indsprøjtning med Nespo. Det er vigtigt, at De ikke selv begynder at give Dem selv indsprøjtning, medmindre De har modtaget undervisning af Deres læge, sygeplejerske eller en apoteker. Hvis De ikke er sikker på, hvordan De

skal foretage indsprøjtningen, eller De har andre spørgsmål, så spørg Deres læge, sygeplejerske eller apotek om hjælp.

Hvordan skal De eller den person, der foretager indsprøjtningen, bruge den fyldte injektionssprøjte med Nespo?

Deres læge har bestemt, at De skal foretage indsprøjtningen med den fyldte injektionssprøjten med Nespo i vævet lige under huden. Deres læge eller sygeplejerske vil fortælle Dem, hvor meget Nespo De har behov for, og hvor ofte det skal injiceres.

Udstyr

For at foretage injektion skal De bruge:

- en ny fyldt injektionssprøjte med Nespo; og
- afspritningsservietter eller lignende.

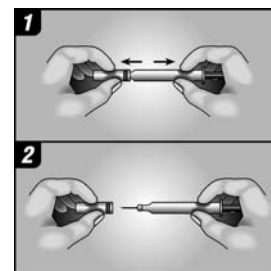
Hvad skal jeg gøre før jeg selv foretager subkutan indsprøjtning med Nespo?

1. Tag den fyldte Nespo injektionssprøjte ud af køleskabet. Opbevar den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur i cirka 30 minutter. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Nespo må ikke opvarmes på nogen anden måde (fx i mikrobølgeovn eller varmt vand). Desuden må sprøjten ikke efterlades i direkte sollys.
2. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte.
3. Tag **ikke** hættten af sprøjten, før De er klar til at injicere indholdet.
4. Kontroller, at det er den korrekte dosis, den som Deres læge har ordineret.
5. Kontroller udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjtes etiket (EXP.:). Brug ikke sprøjten, hvis den sidste dag i den påtrykte måned er passeret.
6. Kontroller udseendet af Nespo. Det skal være en klar, farveløs eller svagt perlemorsfarvet væske. Hvis den er uklar eller der er partikler i, må De ikke bruge den.
7. **Vask Deres hænder grundigt.**
8. Find et behageligt, godt oplyst og rent sted, og læg al det udstyr, De skal bruge i Deres nærhed.

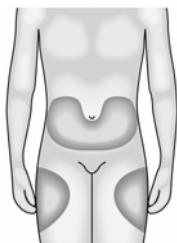
Hvordan forbereder jeg min Nespo injektion?

Før De indsprøjter Nespo, skal De gøre følgende:

1. Fjern forsigtigt kanylens beskyttelseshætte uden at vride, så kanylen ikke bøjes. Dette vises på billederne 1 og 2.
2. Rør ikke ved kanylen og skub ikke til stemplet.
3. Det kan være, at De kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjten. De behøver ikke at fjerne luftboblen forud for injektion. Injektion af væsken med boble er ikke skadeligt.
4. Den fyldte injektionssprøjte er nu klar til brug.



Hvor skal jeg foretage indsprøjtningen?



De bedste steder at give indsprøjtningen er:

højt oppe på låret og i maveregionen. Hvis en anden person foretager injektionen, kan bagsiden af armene også bruges.

De kan skifte injektionssted, hvis De bemærker, at området er rødt eller ømt.

Hvordan foretager jeg selv indsprøjtningen?

1. Desinficer Deres hud ved at benytte en afspritningsserviet, og tag fat i huden (uden at klemme hårdt til) med tommeltot og pegefinger.
2. Stik kanylen helt ind i huden, som Deres læge eller sygeplejerske har vist Dem.
3. Træk en anelse i stemplet for at kontrollere, at De ikke har stukket i en blodåre. Hvis De ser blod i den fyldte injektionssprøjten, træk da kanylen ud og stik den ind et andet sted.
4. Tryk på stemplet med et langsomt, konstant pres, idet der hele tiden holdes fast i huden, indtil sprøjten er tom.
5. Fjern kanylen og slip huden.
6. Hvis De bemærker en plet af blod, kan De forsigtigt duppe den væk med en tot vat eller serviet. Gnid ikke på injektionsstedet. De kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et plaster.
7. Anvend kun hver fyldt injektionssprøjte til én indsprøjtning. Anvend ikke eventuel tilbagebleven Nespo i den fyldte injektionssprøjten.

Husk: Hvis De har problemer, så vær ikke tilbageholdende med at spørge Deres læge eller sygeplejerske om hjælp og råd.

Bortskaffelse af brugte injektionssprøjter

- Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da De kan komme til at stikke Dem ved et uheld.
- Opbevar de brugte sprøjte utilgængeligt for børn.
- Bortskaf den brugte fyldte injektionssprøjte i overensstemmelse med de lokale bestemmelser. Spørg på apoteket, hvordan De bortskaffer medicin, som De ikke længere anvender. Det hjælper med at beskytte miljøet.

INDLÆGSSEDEL: BRUGEROPLYSNINGER

Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Nespo 25 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i hætteglas
darbepoetin alfa

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.

Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Virkning og anvendelse
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Nespo
3. Hvordan De anvender Nespo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Deres læge har ordineret Nespo (et lægemiddel mod blodmangel) til Dem for at behandle Deres blodmangel. Blodmangel vil sige, at Deres blod ikke indeholder et tilstrækkeligt antal røde blodlegemer, og symptomerne kan være træthed, mathed og åndenød.

Nespo virker på nøjagtig samme måde som det naturligt forekommende hormon erythropoietin. Erythropoietin produceres i nyrerne og stimulerer Deres knoglemarv til at producere flere røde blodlegemer. Det aktive stof i Nespo er darbepoetin alfa som er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamsterovarie celler (CHO-K1).

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel (anæmi) ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn. Ved nyresvigt producerer nyrerne ikke nok af det naturlige hormon erythropoietin, hvilket kan forårsage blodmangel.

Fordi det vil tage Deres krop lidt tid at producere røde blodlegemer vil det vare omkring fire uger før De vil mærke nogen effekt. Deres normale dialyserutine vil ikke påvirke Nespos evne til at behandle Deres blodmangel.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet som er i kemoterapi.

En af hovedbivirkningerne ved kemoterapi er, at den forhindrer knoglemarven i at producere tilstrækkelig røde blodlegemer. I begyndelsen synes kun hvide blodlegemer at blive påvirket. Det er fordi de røde blodlegemer har en længere levetid i det cirkulerende blod. Ved slutningen af Deres kemoterapibehandling, vil antallet af Deres røde blodlegemer, især hvis De har gennemgået meget kemoterapi, falde og dermed forårsage blodmangel.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE NESPO

DE BØR IKKE anvende Nespo:

- hvis De har fået stillet diagnosen forhøjet blodtryk, som ikke behandles med anden medicin, der er ordineret af Deres læge eller
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nespo.

Vær særlig forsigtig med at anvende Nespo

Fortæl Deres læge hvis **De lider af** eller **tidligere har lidt af:**

- forhøjet blodtryk, der behandles med anden medicin ordineret af Deres læge;
- seglcelleanæmi;
- epileptiske anfald;
- kramper (krampeanfald);
- leversygdom eller
- signifikant mangel på effekt af lægemidler der bruges til behandling af blodmangel.

Forsigtighedsregler

- Hvis De har symptomer, der omfatter unormal træthed og mangel på energi, kan det betyde, at De har pure red cell aplasia (PRCA), der er blevet rapporteret hos patienter. PRCA betyder, at kroppen har standset eller reduceret produktionen af røde blodlegemer, hvilket medfører alvorlig anæmi. Hvis De oplever disse symptomer, skal De kontakte din læge, som vil finde det bedste handlingsforløb til behandling af Deres anæmi.
- Deres læge skal forsøge at holde Deres hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl.
- Hvis De har kronisk nyresvigt, er der en øget risiko for, at der kan opstå alvorlige problemer med Deres hjerte og blodkar (kardiovaskulære hændelser), hvis Deres hæmoglobinkoncentration er for høj.
- Hvis du er cancerpatient, skal du være opmærksom på, at Nespo kan fungere som blodcellevækstfaktor og at det under visse omstændigheder kan have en negativ virkning på din cancer. En blodtransfusion kan være at foretrække afhængigt af din individuelle situation. Du bedes tale med din læge om dette.
- For raske mennesker kan ukorrekt anvendelse medføre livstruende problemer med hjerte og kredsløb.

Anvendelse af anden medicin

Cyklosporin og tacrolimus kan påvirkes af antallet af røde blodlegemer i dit blod. Det er derfor vigtigt, at De fortæller lægen, hvis De får nogle af disse lægemidler.

Som det gælder for alle lægemidler skal De fortælle Deres læge, hvis De enten er i behandling med eller for nylig har været i behandling med andre lægemidler. Det gælder også lægemidler, som ikke er på recept.

Hvordan man anvender Nespo sammen med mad og drikkevarer

Mad og drikkevarer påvirker ikke Nespo.

Graviditet

Nespo er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid;
- tror De er gravid; eller
- planlægger at blive gravid.

Amning

Det vides ikke, om darbepoetin alfa udskilles i modermælken. De skal stoppe amning, hvis De anvender Nespo.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Nespo bør ikke påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. HVORDAN DE ANVENDER NESPO

Efter at have studeret blodprøveresultaterne har Deres læge vurderet, at De har behov for Nespo, fordi Deres hæmoglobinkoncentration er på 10 g/dl eller derunder. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget og hvor ofte De skal tage Nespo for at opretholde en hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl. Dette kan variere afhængigt af, om De er voksen eller barn.

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo gives som en enkelt indsprøjtning enten én gang ugentligt, én gang hver anden uge eller én gang månedligt, enten under huden (subkutant); eller i en vene (intravenøst).

For at kontrollere Deres anæmi vil initialdosis af Nespo pr. kilogram legemsvægt være enten:

- 0,75 mikrogram én gang hver anden uge eller
- 0,45 mikrogram én gang ugentligt

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle hvordan Deres anæmi responderer på behandlingen og justere Deres dosis hver fjerde uge hvis det er nødvendigt.

Når Deres anæmi er kontrolleret vil Deres læge regelmæssigt fortsætte med at kontrollere Deres blodværdier og Deres dosis kan blive justeret yderligere for at sikre langtidskontrol af Deres anæmi. Deres læge informerer Dem, hvis dosis ændres.

Deres læge vil jævnligt kontrollere Deres blodtryk, oftest i begyndelsen af behandlingen.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Deres læge kan beslutte at ændre administreringsform (enten under huden eller i en vene). Hvis denne ændring sker, vil De starte med den samme dosis som De fik tidligere, og Deres læge vil tage blodprøver for at sikre sig at Deres blodmangel stadig behandles korrekt.

Hvis Deres læge beslutter at skifte Deres behandling fra r-HuEPO (genfremstillet erythropoietin) til Nespo, vælger lægen også, om De skal have en Nespo-injektion én gang om ugen eller én gang hver anden uge. Det injiceres på samme måde som r-HuEPO, men Deres læge vil fortælle hvilken dosis De skal tage og hvornår De skal tage den og vil om nødvendigt justere Deres dosis.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo gives som en enkeltdosis injektion enten én gang om ugen eller én gang hver tredje uge under huden.

For at rette op på Deres blodmangel, vil initialdosis være

- 500 mikrogram én gang hver tredje uge (6,75 mikrogram Nespo pr. kilo kropsvægt) eller
- 2,25 mikrogram Nespo (én gang ugentligt) pr. kilogram af Deres kropsvægt.

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle, hvorledes effekten på Deres blodmangel er, og vil hvis nødvendigt tilpasse dosis. Behandlingen vil fortsætte til cirka 4 uger efter endt kemoterapi. Deres læge vil informere Dem så snart De skal stoppe Deres Nespo-behandling.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Hvis De anvender mere Nespo end De bør

Intet tyder på, at det vil påvirke Dem alvorligt, hvis De anvender mere Nespo, end De har brug for. Hvis det sker, bør De imidlertid kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek. Hvis De føler Dem utilpas på nogen måde, bør De omgående kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis De glemmer at tage Nespo

Hvis De har glemt en dosis Nespo, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De bør indsprøjte den næste dosis.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER NESPO HAR

Som alle andre lægemidler kan Nespo have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er opstået for nogle patienter, som fik Nespo:

Meget almindelige (observeret hos mere end 10 ud af 100 personer)

- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Væskeophobning (ødem)

Almindelige (observeret hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Blodsammenklumpning (trombose)
- Smerter rundt om injektionsstedet
- Udslæt og/eller hudrødmen

Sjældne (observeret hos mere end 1 ud af 10.000 personer)

Alvorlige allergiske reaktioner, som kan omfatte:

- Pludselig livstruende overfølsomhedsreaktion (anafylakse)
- Opsvulmen af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, hvilket kan føre til besvær med at synke eller trække vejret (angioødem)
- Stakåndethed (dyspnø)
- Hududslæt
- Nældefeber (urticaria)

Meget sjældne (observeret hos færre end 1 ud af 10.000 personer)

- Pure red cell aplasia (PRCA) – (anæmi, unormal træthed, mangel på energi)

Der er set kramper (anfald eller epilepsi) hos patienter, der behandles med Nespo.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn. Opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Brug ikke Nespo, hvis De mener, at det har været nedfrosset.

Når hætteglaset er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur i ca. 30 minutter før injektionen, skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Medicinen må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek, hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Nespo indeholder

Nespo leveres i et hætteglas (lille flaske) som indeholder 15, 25, 40 eller 60 mikrogram af det aktive stof darbepoetin alfa.

Nespo indeholder også natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbeltbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Produktets udseende og pakningstørrelse

Nespo er en klar, farveløs eller svagt perlemorsfarvet væske. Hvis den er uklar, eller der er partikler i, må De ikke bruge den.

Nespo findes i pakninger med 1 eller 4 hætteglas (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Fremstiller:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Yderligere oplysninger

For yderligere oplysninger om Nespo bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i .

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDEL: BRUGEROPLYSNINGER

Nespo 10 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 15 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 30 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 50 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 60 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 80 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 100 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 130 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 150 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 300 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Nespo 500 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
darbepoetin alfa

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.

Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Virkning og anvendelse
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Nespo
3. Hvordan De anvender Nespo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger
7. Instruktioner til injektion med den fyldte pen med Nespo

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Deres læge har ordineret Nespo (et lægemiddel mod blodmangel) til Dem for at behandle Deres blodmangel. Blodmangel vil sige, at Deres blod ikke indeholder et tilstrækkeligt antal røde blodlegemer, og symptomerne kan være træthed, mathed og åndenød.

Nespo virker på nøjagtig samme måde som det naturligt forekommende hormon erythropoietin. Erythropoietin produceres i nyrerne og stimulerer Deres knoglemarv til at producere flere røde blodlegemer. Det aktive stof i Nespo er darbepoetin alfa som er fremstillet ved hjælp af genteknologi i kinesiske hamsterovarie celler (CHO-K1).

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel (anæmi) ved kronisk nyresvigt hos voksne og børn. Ved nyresvigt producerer nyrerne ikke nok af det naturlige hormon erythropoietin, hvilket ofte kan forårsage blodmangel.

Fordi det vil tage Deres krop lidt tid at producere røde blodlegemer vil det vare omkring fire uger før De vil mærke nogen effekt. Deres normale dialyserutine vil ikke påvirke Nespos evne til at behandle Deres blodmangel.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo bruges til at behandle symptomatisk blodmangel hos voksne cancerpatienter med ikke-myeloid malignitet som er i kemoterapi.

En af hovedbivirkningerne ved kemoterapi er, at den forhindrer knoglemarven i at producere tilstrækkelig røde blodlegemer. I begyndelsen synes kun hvide blodlegemer at blive påvirket. Det er fordi de røde blodlegemer har en længere levetid i det cirkulerende blod. Ved slutningen af Deres kemoterapibehandling, vil antallet af Deres røde blodlegemer, især hvis De har gennemgået meget kemoterapi, falde og dermed forårsage blodmangel.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE NESPO

DE BØR IKKE anvende Nespo:

- hvis De har fået stillet diagnosen forhøjet blodtryk, som ikke behandles med anden medicin, der er ordineret af Deres læge eller
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nespo.

Vær særlig forsigtig med at anvende Nespo

Fortæl Deres læge hvis De **lider af** eller **tidligere har lidt af:**

- forhøjet blodtryk, der behandles med anden medicin ordineret af Deres læge;
- seglcelleanæmi;
- epileptiske anfald;
- kramper (krampeanfald);
- leversygdom;
- signifikant mangel på effekt af lægemidler der bruges til behandling af blodmangel eller
- latexallergi (nålebeskyttelseshætten på den fyldte pen indeholder et derivat af latex).

Forsigtighedsregler

- Hvis De har symptomer, der omfatter unormal træthed og mangel på energi, kan det betyde, at De har pure red cell aplasia (PRCA), der er blevet rapporteret hos patienter. PRCA betyder, at kroppen har standset eller reduceret produktionen af røde blodlegemer, hvilket medfører alvorlig anæmi. Hvis De oplever disse symptomer, skal De kontakte din læge, som vil finde det bedste handlingsforløb til behandling af Deres anæmi.
- Deres læge skal forsøge at holde Deres hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl.

- Hvis De har kronisk nyresvigt, er der en øget risiko for, at der kan opstå alvorlige problemer med Deres hjerte og blodkar (kardiovaskulære hændelser), hvis Deres hæmoglobinkoncentration er for høj.
- Hvis du er cancerpatient, skal du være opmærksom på, at Nespo kan fungere som blodcellevækstfaktor og at det under visse omstændigheder kan have en negativ virkning på din cancer. En blodtransfusion kan være at foretrække afhængigt af din individuelle situation. Du bedes tale med din læge om dette.
- For raske mennesker kan ukorrekt anvendelse medføre livstruende problemer med hjerte og kredsløb.

Anvendelse af anden medicin

Cyklosporin og tacrolimus kan påvirkes af antallet af røde blodlegemer i dit blod. Det er derfor vigtigt, at De fortæller lægen, hvis De får nogle af disse lægemidler.

Som det gælder for alle lægemidler skal De fortælle Deres læge, hvis De enten er i behandling med eller for nylig har været i behandling med andre lægemidler. Det gælder også lægemidler, som ikke er på recept.

Hvordan man anvender Nespo sammen med mad og drikkevarer

Mad og drikkevarer påvirker ikke Nespo.

Graviditet

Nespo er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid;
- tror De er gravid; eller
- planlægger at blive gravid.

Amning

Det vides ikke, om darbepoetin alfa udskilles i modermælken. De skal stoppe amning, hvis De anvender Nespo.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Nespo bør ikke påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. HVORDAN DE ANVENDER PEN FYLDT MED NESPO (SURECLICK)

Efter at have studeret blodprøveresultaterne har Deres læge vurderet, at De har behov for Nespo, fordi Deres hæmoglobinkoncentration er på 10 g/dl eller derunder. Deres injektion gives under huden (subkutan), så De kan bruge den fyldte pen med Nespo. Deres læge vil fortælle Dem, hvor meget og hvor ofte De skal tage Nespo for at opretholde en hæmoglobinkoncentration på mellem 10 og 12 g/dl. Dette kan variere afhængigt af, om De er voksen eller barn.

Selv-injektion af Nespo

Deres læge har besluttet, at den fyldte pen med Nespo er den bedste måde for Dem, en sygeplejerske eller andet plejepersonale at injicere Nespo på. Deres læge, sygeplejerske eller apoteker vil vise Dem,

hvordan De injicerer Dem selv med den fyldte pen. Forsøg ikke at injicere Dem selv, hvis De ikke er blevet instrueret i det. **De må aldrig selv injicere Nespo i en vene. Den fyldte pen er kun konstrueret til injektion i området under huden.**

Instruktioner til anvendelse af den fyldte pen findes i afsnittet sidst i denne indlægsseddel.

Hvis De lider af kronisk nyresvigt

Nespo gives som en enkelt indsprøjtning med den fyldte pen enten én gang ugentligt, én gang hver anden uge eller én gang månedligt.

For at kontrollere Deres anæmi vil initialdosis af Nespo pr. kilogram legemsvægt være enten:

- 0,75 mikrogram én gang hver anden uge eller
- 0,45 mikrogram én gang ugentligt

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle hvordan Deres anæmi responderer på behandlingen og justere Deres dosis hver fjerde uge hvis det er nødvendigt.

Når Deres anæmi er kontrolleret vil Deres læge regelmæssigt fortsætte med at kontrollere Deres blodværdier og Deres dosis kan blive justeret yderligere for at sikre langtidskontrol af Deres anæmi. Deres læge informerer Dem, hvis dosis ændres.

Deres læge vil jævnligt kontrollere Deres blodtryk, oftest i begyndelsen af behandlingen.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Deres læge kan beslutte at ændre administreringsform (fra under huden til i en vene). Hvis denne ændring sker, vil De starte med den samme dosis som De fik tidligere, og Deres læge vil tage blodprøver for at sikre sig at Deres blodmangel stadig behandles korrekt.

Hvis Deres læge beslutter at skifte Deres behandling fra r-HuEPO (genfremstillet erythropoietin) til Nespo, vælger lægen også, om De skal have en Nespo-injektion én gang om ugen eller én gang hver anden uge. Det injiceres på samme måde som r-HuEPO, men Deres læge vil fortælle hvilken dosis De skal tage og hvornår De skal tage den og vil om nødvendigt justere Deres dosis.

Hvis De er i kemoterapi

Nespo gives som en enkelt dosis injektion enten én gang om ugen eller én gang hver tredje uge under huden.

For at rette op på Deres blodmangel, vil initialdosis være

- 500 mikrogram én gang hver tredje uge (6,75 mikrogram Nespo pr. kilo kropsvægt) eller
- 2,25 mikrogram Nespo (én gang ugentligt) pr. kilogram af Deres kropsvægt.

Deres læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at måle, hvorledes effekten på Deres blodmangel er, og vil hvis nødvendigt tilpasse dosis. Behandlingen vil fortsætte til cirka 4 uger efter endt kemoterapi. Deres læge vil informere Dem så snart De skal stoppe Deres Nespo-behandling.

I nogle tilfælde vil Deres læge anbefale, at De tager et jerntilskud.

Hvis De anvender mere Nespo end De bør

Intet tyder på, at det vil påvirke Dem alvorligt, hvis De anvender mere Nespo, end De har brug for. Hvis det sker, bør De imidlertid kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek. Hvis De føler Dem utilpas på nogen måde, bør De omgående kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis De glemmer at tage Nespo

Hvis De har glemt en dosis Nespo, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De bør indsprøjte den næste dosis.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Nespo have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er opstået for nogle patienter, som fik Nespo:

Meget almindelige (observeret hos mere end 10 ud af 100 personer)

- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Væskeophobning (ødem)

Almindelige (observeret hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Blodsammenklumpning (trombose)
- Smerter rundt om injektionsstedet
- Udslæt og/eller hudrødmen

Sjældne (observeret hos mere end 1 ud af 10.000 personer)

Alvorlige allergiske reaktioner, som kan omfatte:

- Pludselig livstruende overfølsomhedsreaktion (anafylakse)
- Opsvulmen af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, hvilket kan føre til besvær med at synke eller trække vejret (angioødem)
- Stakåndethed (dyspnø)
- Hududslæt
- Nældefeber (urticaria)

Meget sjældne (observeret hos færre end 1 ud af 10.000 personer)

- Pure red cell aplasia (PRCA) – (anæmi, unormal træthed, mangel på energi)

Der er set kramper (anfald eller epilepsi) hos patienter, der behandles med Nespo.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn. Den fyldte pen opbevares i den original pakning for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfrys. Brug ikke Nespo, hvis De mener, at det har været nedfrosset.

Når pennen er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur i ca. 30 minutter før injektionen, skal den anvendes indenfor 7 dage eller bortskaffes.

Anvend ikke Nespo efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Medicinen må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek, hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Nespo indeholder

Nespo (SureClick) leveres i en fyldt pen, som indeholder 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 eller 500 mikrogram af det aktive stof darbepoetin alfa.

Nespo indeholder desuden natriumfosfat enkelbasisk, natriumfosfat dobbeltbasisk, natriumchlorid, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Produktets udseende og pakningstørrelse

Nespo er en klar, farveløs eller svagt perlemorsfarvet væske. Hvis den er uklar, eller der er partikler i, må De ikke bruge den.

Nespo (SureClick) findes i pakninger med 1 fyldt pen eller 4 fyldte penne (ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milano
Italien

Fremstiller:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Yderligere oplysninger

For yderligere oplysninger om Nespo bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i .

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

7. INSTRUKTIONER TIL INJEKTION MED DEN FYLDTE PEN MED NESPO (SURECLICK)

Dette afsnit giver information om, hvordan De selv kan foretage indsprøjtning med Nespo med den fyldte pen. Det er vigtigt, at De ikke selv begynder at give Dem selv indsprøjtning, medmindre De har modtaget undervisning af Deres læge, sygeplejerske eller en apoteker. Hvis De ikke er sikker på, hvordan De skal foretage indsprøjtningen, eller De har andre spørgsmål, så spørg Deres læge, sygeplejerske eller apotekeren om hjælp.

Hvordan skal De eller den person, der foretager indsprøjtningen bruge den fyldte pen med Nespo (SureClick)?

Deres læge har bestemt, at De skal foretage indsprøjtningen med den fyldte pen med Nespo i vævet lige under huden. Deres læge, sygeplejerske eller apoteker vil fortælle Dem, hvor meget Nespo De har behov for, og hvor ofte det skal injiceres. Brug kun hver fyldt pen til en enkelt injektion.

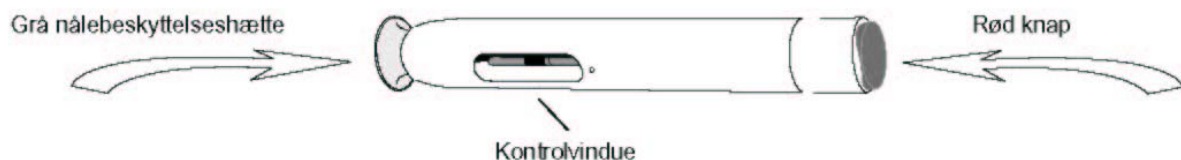
Udstyr

For at foretage injektion skal De bruge:

- en ny fyldt pen med Nespo; og
- afspritningsservietter eller lignende

Hvad skal jeg gøre før jeg selv foretager subkutan indsprøjtning med Nespo?

1. Tag pennen ud af køleskabet. Opbevar pennen ved stuetemperatur i cirka 30 minutter. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Nespo må ikke opvarmes på nogen anden måde (fx i mikrobølgeovn eller varmt vand). Desuden må den fyldte pen ikke efterlades i direkte sollys.
2. Ryst ikke den fyldte pen.
3. Når De er klar til at give indsprøjtningen, skal De fjerne den grå nålebeskyttelseshætte fra den fyldte pen.
4. Kontroller, at det er den korrekte dosis, den som Deres læge har ordineret.
5. Kontroller udløbsdatoen på den fyldte pens etiket (EXP.:). Brug ikke den fyldte pen, hvis den sidste dag i den påtrykte måned er passeret.
6. Kontroller udseendet af Nespo via kontrolvinduet. Det skal være en klar, farveløs eller svagt perlemorsfarvet væske. Hvis den er uklar, eller der er partikler i, må De ikke bruge den.
7. **Vask Deres hænder grundigt.**
8. Find et behageligt, godt oplyst og rent sted og læg al det udstyr, De skal bruge, i Deres nærhed.



7a. Valg og klargøring af et injektionssted

1. Vælg et injektionssted

Injektionsstedet skal være fast, for at pennen kan fungere rigtigt.

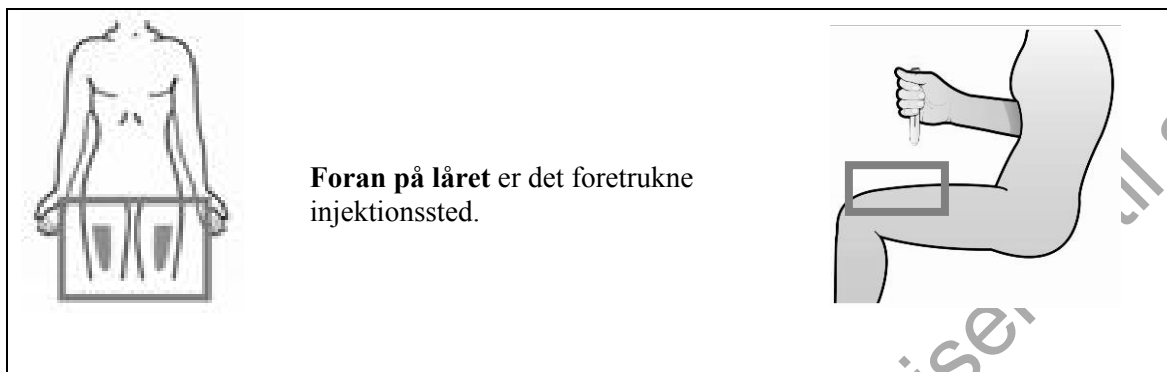
Det foretrukne injektionssted til brug af den fyldte pen med Nespo er foran på låret.

Skift af injektionssted:

De kan skifte injektionssted hver gang for at undgå ømhed på et enkelt sted.

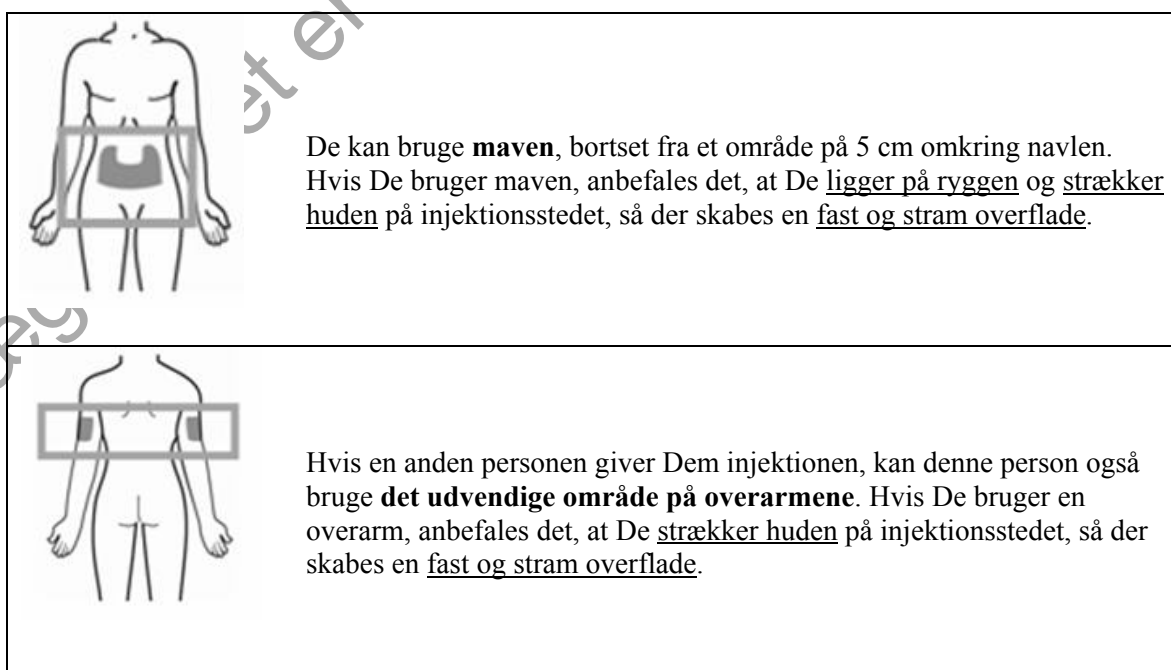
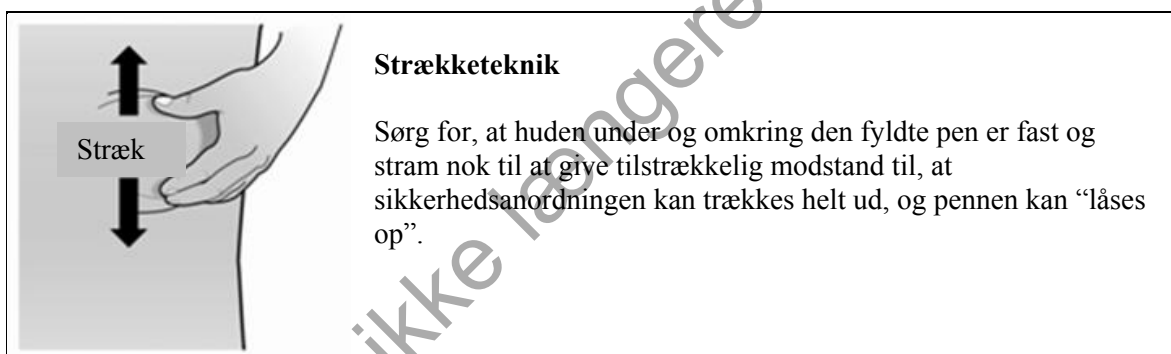
Injicer ikke ind i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård. Undgå områder med ar og strækmærker.

2a. Instruktioner til det foretrukne injektionssted



2b. Instruktioner til forskellige injektionssteder

Hvis De bruger forskellige injektionssteder, er det specielt vigtigt at skabe så meget overfladespænding på stedet, at det er muligt at gennemføre injektionen.

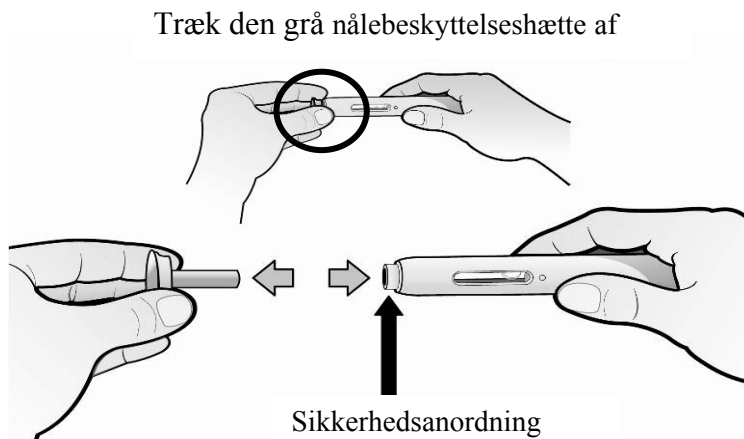


3. Klargøring af injektionsstedet

Ved klargøring af det hudområde, hvor Nespo skal injiceres, aftørres injektionsstedet med en alkoholserviet. **Rør ikke ved dette område igen, før injektionen skal gives.**

7b. Injektion af Nespo med anvendelse af den fyldte pen

1. Træk den grå nålebeskyttelseshætte af.

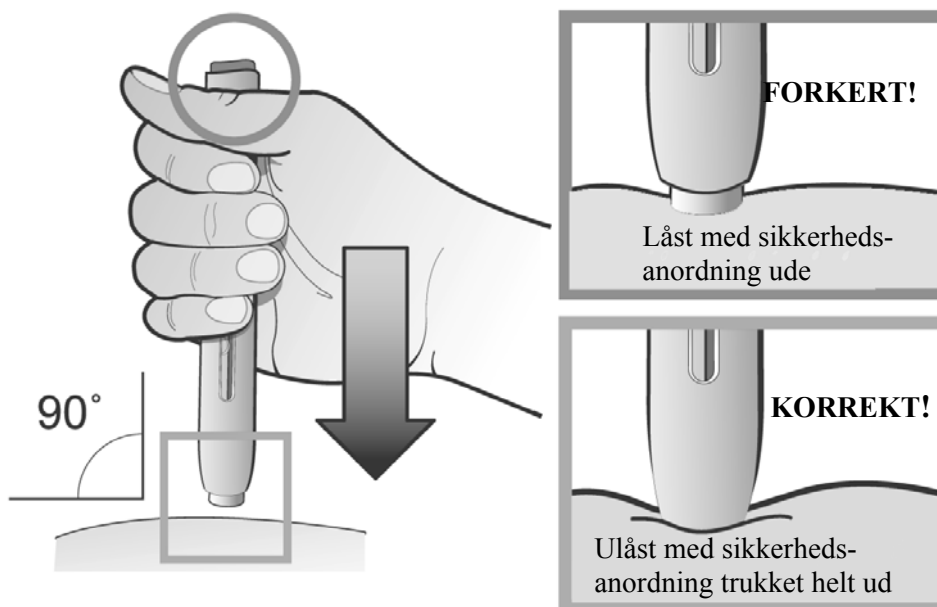


Drej ikke den grå nålebeskyttelseshætte.

Forsøg **ikke** at sætte nålebeskyttelseshætte på den fyldte pen igen.

Husk at trække den grå nålebeskyttelseshætte lige af.

2. Rør ikke ved den røde knap. Tryk den fyldte pen ind på huden for at låse sikkerhedsanordningen op.

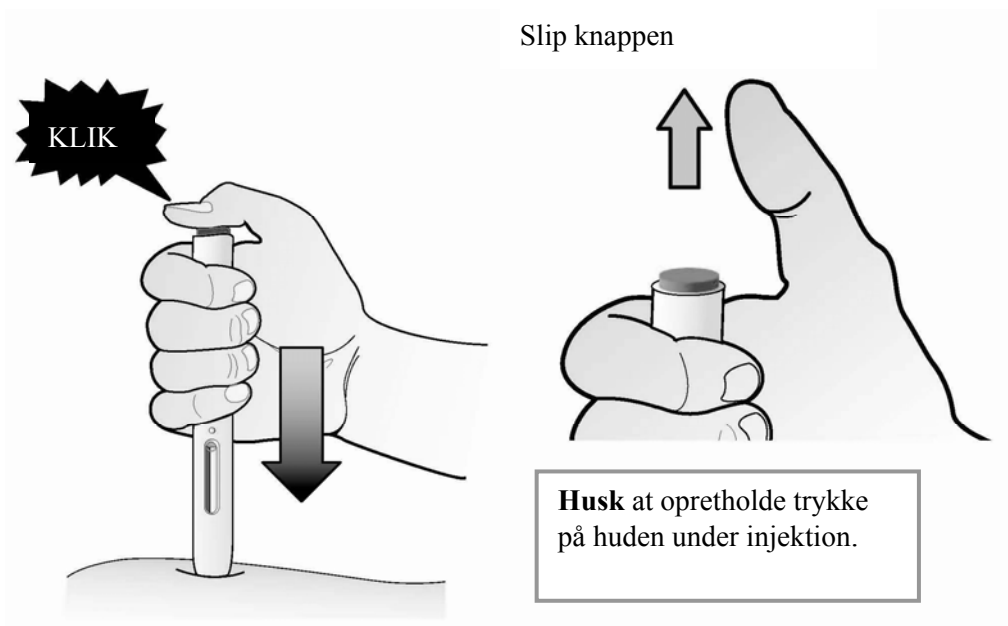


Tryk **ikke** på den røde knap, før sikkerhedsanordningen er trukket helt ud.

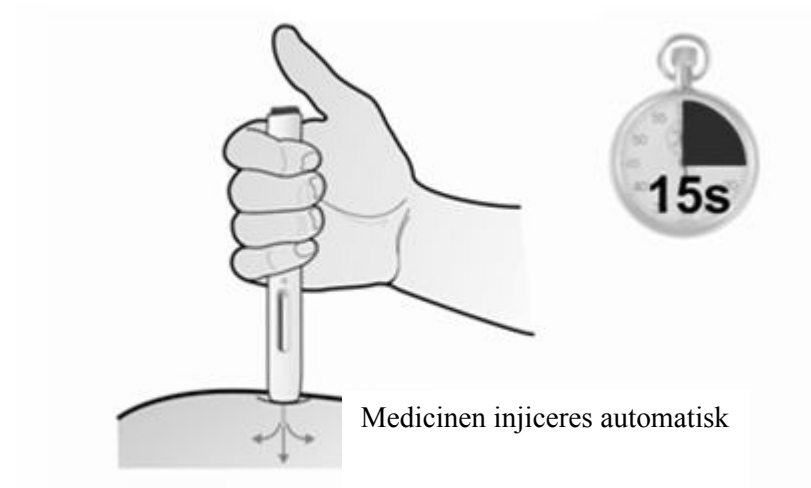
Husk at holde trykket nedad, så den gule sikkerhedsanordning trækkes helt ud, og den røde knap forbliver ulåst.

Husk at holde den fyldte pen i en ret vinkel (90°) på injektionsstedet.

3. Tryk kortvarigt på den røde knap og slip den igen.



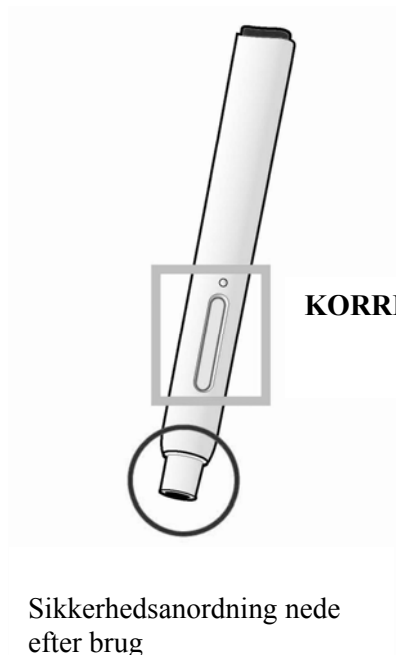
4. Tæl langsomt til 15 sekunder, så er injektionen færdig.



Fjern **ikke** den fyldte pen under injektionen.

Husk at vente til injektionen er færdig, inden trykket løsnes.
Der lyder muligvis endnu et klik, når den røde knap springer op igen.

5. Kontrollér gennem vinduet, at hele dosis er leveret.



Husk at kigge efter i kontrolvinduet, at det er blevet gult.

Hvis kontrolvinduet ikke er gult, skal De kontakte Deres læge, sygeplejerske eller apoteker.

Der kan være lidt blødning på injektionsstedet. De kan trykke med en tot vat eller en serviet på injektionsstedet.

Gnid ikke på injektionsstedet. De kan om nødvendigt dække det med et plaster.

Husk

Hvis De har problemer, så vær ikke tilbageholdende med at spørge Deres læge eller sygeplejerske om hjælp og råd.

Bortskaffelse af brugte fyldte penne

- Den fyldte pen med Nespo må **ALDRIG** genbruges.
- På grund af beskyttelseshylsteret anbefales det **IKKE** at sætte den grå nålebeskyttelseshætte på den brugte injektionspen.
- Bortskaf den fyldte pen i henhold til de lokale bestemmelser. Spørg på apoteket, hvordan De bortskaffer medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse foranstaltninger hjælper med at beskytte miljøet.

Valgfrit separat ekstra indlæg:

FORAN - Nespo startguide:

DANSK	Nespo SureClick fyldt pen – Læs indlægsseddel før brug			
	Foretrukket sted er forrest på låret	Alternative steder er abdomen eller på ydersiden af overarmene	Stræk huden på de alternative injektionssteder Stræk Injektionsstedet skal være fast og spændt	Se næste side for injektionstrin

BAGPÅ - Nespo startguide:

DANSK	① Træk den grå nålebeskyttelses-hætte af Ø Lad være med at dreje den grå nålebeskyttelses-hætte	② Lad være med at røre ved den røde knap. Tryk pennen mod huden for at låse op for sikkerhedsanordningen. X Låst ✓ Låst op	③ Tryk let og frigør den røde knap. Klik Holdes låst op mod huden	④ Tæl langsomt til 15 for at afslutte injektionen.	⑤ Kontrollér vinduet ✓ Gennemført når gul